ÖSTERREICHISCHE AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN
MATHEMATISCH-NATURWISSENSCHAFTLICHE KLASSE
UND
VEREIN ÖSTERREICHISCHER CHEMIKER

MONATSHEFTE FÜR CHEMIE

UND VERWANDTE TEILE ANDERER WISSENSCHAFTEN

HERAUSGEGEBEN VON
G. F. HÜTTIG O. KRATKY F. WESSELY

SCHRIFTLEITUNG
F. GALINOVSKY

88. BAND, 4. HEFT
MIT 32 TEXTABBILDUNGEN
(AUSGEGEBEN AM 27. SEPTEMBER 1957)

WIEN
SPRINGER-VERLAG
1957

Mh. Chem.

Monatshefte für Chemie

1. Die Monatshefte für Chemie werden ab Band 85 (1954) gemeinsam von der Math.-Naturw. Klasse der Österr. Akademie der Wissenschaften und dem Verein Österr. Chemiker herausgegeben. Vom gleichen Zeitpunkt an wird die Ausgabe der Abt. II b der Sitz.-Ber. d. Math.-Naturw. Kl. d. Öst. Akad. d. Wiss. eingestellt, so daß die bisherige Doppelzitierung entfällt.

2. Mitglieder des Vereins Österr. Chemiker haben das Recht zu verbilligtem Bezug der Mh Chem. Näheres ist beim Sekretariat des VÖCH, Wien I, Eschenbachgasse 9, zu erfragen.

3. Die Zeitschrift erscheint in einzelnen Heften, die in der zweiten Hälfte der Monate Februar, April, Juni, August, Oktober und Dezember ausgegeben werden; die während eines Jahres erschienenen Hefte bilden einen Band. Der Preis eines Heftes richtet sich nach Umfang und Herstellungskosten.

4. Als Beiträge kommen nur Originalarbeiten bis zu höchstens 20 Druckseiten in Betracht. Jeder Arbeit soll eine kurze Inhaltsangabe (bis zu 15 Zeilen) vorangestellt sein. Das Institut, aus dem die Arbeit stammt, oder die Adresse des Verfassers muß genannt sein. Polemische Arbeiten werden nur aufgenommen, insoweit sie tatsächliche Richtigstellungen enthalten.

5. Der Text soll so kurz als nur möglich gefaßt sein; Abbildungen, Tabellen sind auf das Äußerste zu beschränken, chemische und mathematische Formeln sind möglichst raum- und zeilensparend zu gestalten. Den Titel bitten wir von vorneherein in der in den Mh. üblichen Form zu schreiben. Zitate nach dem Muster: Mh. Chem. 80, 233 (1949). Zweckmäßige Verwendung von Kleindruck, besonders für experimentelle Teile, und gute Textierung von Abbildungen und Tabellen helfen Raum sparen.

6. Alle Manuskripte sind an den Schriftleiter Prof. Dr. *F. Galinovsky*, Wien IX, Währinger Straße 38 (A 11-5-14 und A 11-5-15) zu senden, der den Tag des Posteinganges bestätigt; dagegen sind alle geschäftlichen Mitteilungen an den Springer-Verlag, Wien I, Mölkerbastei 5, Tel. 63 76 71 Serie, Telegrammadresse: Springerbuch Wien, zu richten.

Die Herausgeber prüfen die Manuskripte und entscheiden über die Aufnahme. Die Drucklegung erfolgt in der Reihenfolge des Einlaufs, insoweit die Korrekturen pünktlich erledigt werden (s. Ziff. 9).

7. Kurze Mitteilungen (bis zu 4 Druckseiten), die als solche zu bezeichnen sind, werden, sofern ihr Inhalt ein besonders rasches Erscheinen rechtfertigt, außerhalb der normalen Reihenfolge in das jeweils nächste Heft aufgenommen. Für Prüfung und Aufnahme gilt sonst Ziff. 6.

8. Grundsätzlich werden nur Arbeiten aufgenommen, die nirgends vorher, weder im Inland noch im Ausland veröffentlicht worden sind; der Autor verpflichtet sich, eine in den Mh. Chem. gedruckte Arbeit auch nachträglich nicht anderswo zu veröffentlichen. Mit der Annahme des Manuskriptes geht das ausschließliche Verlagsrecht für alle Sprachen und Länder an den Verlag über. Es ist ferner nur mit ausdrücklicher Genehmigung des Verlages gestattet, photographische Vervielfältigungen, Mikrofilme u. ä. von Heften der Zeitschrift, einzelnen Beiträgen oder von Teilen daraus, z. B. Abbildungen oder Tabellen, herzustellen.

9. Die Verfasser erhalten die Umzeichnungen der Abbildungen und eine Fahnenkorrektur. Die Umzeichnungen sind beschleunigt zu korrigieren; die Fahnenkorrektur ist mit den eingeklebten Ätzabzügen der Abbildungen und dem Manuskript an den Verlag zurückzusenden. Unpünktlichkeit einzelner Autoren in der Erledigung von Korrekturen darf die regelmäßige Ausgabe der Hefte nicht stören: verspätet einlaufende Korrekturen können daher die Einreihung der Arbeit in das nächste Heft zur Folge haben. Korrekturen, die von nachträglichen Änderungen des Manuskriptextes herrühren und 10% der Satzkosten überschreiten, werden dem Autor in Rechnung gestellt. Revisionen werden grundsätzlich nicht geliefert.

10. Die Verfasser erhalten 75 Sonderdrucke unentgeltlich. Bis zur Gesamtzahl von 125 werden Sonderdrucke nur dann geliefert, wenn sie beim Verlag bei der Rücksendung der Fahnen bestellt wurden; die Kosten hiefür sind dort im eigenen Interesse vorher zu erfragen.

11. Zur raschen Veröffentlichung ihrer Arbeiten können die Autoren durch möglichst knappe Fassung der Texte selbst am wirkungsvollsten beitragen.

Die Herausgeber und die Schriftleitung behalten sich ausschließlich das Recht vor, die von ihnen für nötig erachteten Kürzungen und Änderungen in den Texten vorzunehmen, sowie gegebenenfalls die Zusammenfassung mehrerer kürzerer Mitteilungen verwandten Inhalts zur Ersparung von Raum vorzuschlagen.

Herausgeber, Schriftleitung und Verlag

Inhaltsverzeichnis

88. Band / 4. Heft

Physikalische, anorganische und analytische Chemie

Seite

Abel, E. Über selbsttätige Autoxydationshemmung 421

Abel, E. Über selbsttätige Autoxydationshemmung II. (Kurze Mitt.) .. 706

Abel, E. Bemerkungen zu neuerer Literatur über Autoxydation. (Kurze Mitt.) 708

Fortsetzung auf der III. Umschlagseite

Über selbsttätige Autoxydationshemmung*

Von

E. Abel**

(Eingegangen am 14. Februar 1957)

Es wird an einem der Literatur entnommenen Beispiel gezeigt, wie Autoxydationshemmung durch Erweiterung des Umfanges der der Sauerstoffaufnahme entgegenwirkenden Rückreaktion zustande kommen kann; im vorliegenden Falle ist diese Hemmung eine selbsttätige, nämlich eine durch den Autoxydationsverlauf selbst bedingte.

In Verfolg des mehrfach diskutierten Mechanismus negativer Katalyse[1] im Wege erweiterten Umfanges der der Sauerstoffaufnahme entgegenwirkenden Rückreaktion ist die Möglichkeit ins Auge zu fassen, gelegentlich auch *selbsttätiger* Autoxydationshemmung zu begegnen, das ist einer solchen, die „Zusatz"-frei, dank des spezifischen Autoxydationsverlaufes, zu solcher Art bewirkter Eindämmung, Hemmung des Autoxydationsfortschrittes führt. Diese Möglichkeit ist aus den Schritten ableitbar, über die der Autoxydationsmechanismus führt; dieser vollzieht sich primär über die „$\bar{O} \cdot$ O-Gruppe"; die Fähigkeit der ihr entstammenden Sauerstoffanionen nicht nur zu Elektronempfang, sondern auch zu Elektronsendung vermag in dieser letzteren Funktion dem Oxydationsvorgang *reduktiv* entgegenzuwirken, ein Verhalten, das gleichbedeutend ist mit Verzögerung der O_2-Aufnahme durch selbsttätig erweitertes Ausmaß der (rechtsseitigen) O_2-Gegenreaktion.

Von den nach dem entwickelten Autoxydationsmechanismus auf seinem Wege fallweise liegenden Zwischenstoffen wird es — analytisch

* Herrn Prof. Dr. *F. Wessely* zu seinem 60. Geburtstage in herzlicher Gesinnung zugeeignet.

** 63, Hamilton Terrace, London, N. W. 8.

[1] Siehe etwa Z. Elektrochem. **59**, 903 (1955). — ‚Advances in Catalysis and related Fields', IX (1957), im Erscheinen (Vortrag, International Congress on Catalysis, Philadelphia, Sept. 1956).

gesprochen — in erster Linie offenbar Wasserstoffsuperoxyd sein, das in seiner Einstellung auf stationäre Konzentration[2a] unter geeigneten Bedingungen reduktiv zu wirken vermag, sei es bei nachweislichem Gehalt an diesem Zwischenstoff, sei es bei bloß spurenweiser Gegenwart an letzterem, entstammend der Bilanz von Lieferung und weitgehendem Verbrauche. Vielseitige Erfahrungen an Wasserstoffsuperoxyd lehren, daß sich solche geeignete Bedingungen insbesondere bei hinreichender Rechtslage der Gleichgewichte

$$K'; \; H_2O_2 + OH^- \rightleftharpoons HO_2^- + H_2O. \quad K''; \; H_2O_2 + 2\,OH^- \rightleftharpoons O_2^{2-} + 2\,H_2O$$

ergeben, so daß, H_2O_2-Bildung auf dem Autoxydationswege vorausgesetzt, in *alkalischem* Medium[2b] die in Rede stehende Autoxydations*hemmung* vorzugsweise anzutreffen sein wird.

Nun ist aber anderseits alkalisches Medium autoxydations*fördernd*, dank der besonders reaktiven Partnerschaft von OH^--Ion in dem hier einsetzenden geschwindigkeit-(mit)bestimmenden Primärschritt:

$$O_2 + OH^- \rightleftarrows \overline{O} \cdot O \cdot OH.$$

Dieser kann somit durch Hydroxylion in doppelter Weise beeinflußt sein, *beschleunigt nicht nur in seiner links → rechts-Richtung, sondern auch in seiner rechts ↛ links-Richtung*, welch letzterer Einfluß sich notwendig als Autoxydationsverzögerung auswirkt.

Solche Superposition gegensätzlichen Verhaltens wird im Zuge der Abhängigkeit der Autoxydationsgeschwindigkeit von der OH^--Ion-Konzentration zu Extremwerten der Autoxydationsgeschwindigkeit führen, zu Geschwindigkeits*maxima*, und man wird nicht fehlgehen, in deren Vorliegen ein Kennzeichen der hier in Rede stehenden Autoxydationshemmung durch erweitertes Ausmaß der O_2-Gegenreaktion zu erblicken.

So reich nun die Literatur über Autoxydation in homogenem, wäßrigem, unbelichtetem System ist — nur dieses sei hier in Betracht gezogen —, vom exakt kinetischen Standpunkt aus gesehen ist sie, wie ich bereits an anderer Stelle bemerkt habe, bei weitem nicht so aufschlußreich wie die Fülle der Beobachtungen es erwarten ließe. Es mag daher nicht überraschend sein, daß ich bei Durchsicht der Literatur vorerst nur auf eine einzige Arbeit gestoßen bin, bei welcher solch ein Geschwindig-

[2a] Die nachfolgenden Ausführungen gelten lediglich unter dieser Voraussetzung.

[2b] Der jeweilige Gehalt an Alkali mag nicht im Sinne eines „Zusatzes" sprachlich zum Ausdruck gelangen.

keitsmaximum bei Variation der Alkalinität mit aller Deutlichkeit beobachtet und graphisch belegt wurde: es ist jene Arbeit von *E. C. Gilbert*[3] über Autoxydation von alkalischer Hydrazinlösung[4], die ich bereits in meinen Ausführungen über die Chemie des NH_2-Radikals[5] genannt habe, damals aber noch nicht im Sinne des erst später entwickelten Autoxydationsmechanismus diskutieren konnte.

An zahlenmäßigen Angaben ist die genannte Arbeit nicht sehr reichhaltig. Das uns hier interessierende Autoxydationsgeschwindigkeitsmaximum wird — bei Variation der NaOH-Konzentration zwischen 0,012 und 0,46 n — festgestellt als gelegen zwischen 0,01 und 0,03 n OH^- (25° C); die Geschwindigkeit der O_2-Aufnahme bei konstantem $[OH^-]$ ergab sich ungefähr proportional der Wurzel aus der Hydrazinkonzentration, wobei letztere zwischen 0,672 und 2,646 molar variiert wurde; in allen Fällen konnte Bildung von Wasserstoffsuperoxyd[6] quantitativ nachgewiesen werden.

Wenn nun auch diese Angaben zu Aufstellung eines Mechanismus nicht gerade reichlich sind, so soll dennoch im folgenden versucht werden, einen solchen zu skizzieren, um an diesem Beispiel, unbeschadet unvermeidlicher Willkür in der Fassung gewisser Einzelschritte, darzulegen, wie Autoxydationsverzögerung („Stabilisierung“[1]) durch „negative Katalyse“ im Wege erweiterten Umfanges der der O_2-Aufnahme entgegenwirkenden Rückreaktion zustande kommen mag; in vorliegendem Beispiel erfolgt allerdings Hemmung, ohne daß ein negativer Katalysator beabsichtigt *zugesetzt*[2b] wäre. Im genannten Sinne sei im folgenden der

Mechanismus

der Autoxydation von Hydrazin in alkalischer Lösung

entwickelt (S. 424).

Auf Grund des nachstehenden Mechanismus ergäbe sich nachfolgende

Kinetik der alkalischen Autoxydation von Hydrazin[7].

---

[3] J. Amer. Chem. Soc. **51**, 2744 (1929).

[4] Luftunbeständigkeit von Hydrazin wurde erstmalig von *W. C. Bray* und *E. J. Cuy* beobachtet; J. Amer. Chem. Soc. **46**, 858 (1924).

[5] Mh. Chem. **84**, 527 (1955).

[6] Die Arbeit von *D. P. Graham* [J. Amer. Chem. Soc. **52**, 3035 (1930)] über Oxydation von Hydrazin im Wege katalytischer Zersetzung von Wasserstoffsuperoxyd trägt zu unserem Thema wenig bei. — Über Oxydation von Hydrazin in der Dampfphase siehe *E. J. Bowen* und *A. W. Birley*, Trans. Faraday Soc. **47**, 580 (1951).

[7] Für die Zwischenverbindungen wird durchwegs stationäre Konzentration vorausgesetzt; der Kürze halber ist der Index *s* fortgelassen.

k_a; $O_2 + OH^- \rightleftarrows \overline{O} \cdot O \cdot OH$; k_a' (a)

k_b; $\overline{O} \cdot O \cdot OH + N_2H_4 \rightarrow NH_2^+ + NH_2 + OH^- + O_2^-$ (b)

$O_2^- + NH_2 \rightarrow NH_2^+ + O_2^{2-}$

$O_2^{2-} + 2\,H^+ \rightleftharpoons H_2O_2$

$\overline{O} \cdot O \cdot OH + N_2H_4 + 2\,H^+ \rightarrow 2\,NH_2^+ + OH^- + H_2O_2$

$\varkappa_\beta$; $H_2O_2 + NH_2^+ \rightarrow HNOH + H^+ + OH$ (β)

$OH + NH_2^+ \rightarrow HNOH + H^+$

$2\,HNOH \rightarrow H \cdot N : N \cdot OH + H_2O$

$H \cdot N : N \cdot OH \rightarrow N_2 + H_2O$

$\overline{O} \cdot O \cdot OH + N_2H_4 \rightarrow N_2 + 2\,H_2O + OH^-$

K'; $H_2O_2 + OH^- \rightleftharpoons HO_2^- + H_2O$

$\varkappa_{\beta'}$; $HO_2^- + NH_2^+ \rightarrow NH_2 + HO_2$ (β')

$HO_2 + NH_2^+ \rightarrow NH_2 + H^+ + O_2$

$2\,NH_2 \rightarrow N_2H_4$

$H_2O \rightleftharpoons H^+ + OH^-$

$\overline{O} \cdot O \cdot OH \rightarrow\!\!\!\!\rightarrow OH^- + O_2$	$\overline{O} \cdot O \cdot OH \rightarrow OH^- + O_2$
Autoxydationshemmung	
durch selbsttätig erweiterte	K''; $H_2O_2 + 2\,OH^- \rightleftharpoons O_2^{2-} + 2\,H_2O$
Gegenreaktion.	$\varkappa_{\beta''}$; $O_2^{2-} + NH_2^+ \rightarrow NH_2 + O_2^-$ (β'')
„Auto-Stabilisator“: HO_2^--Ion.	$O_2^- + NH_2^+ \rightarrow NH_2 + O_2$
	$2\,NH_2 \rightarrow N_2H_4$
	$2\,(H_2O \rightleftharpoons H^+ + OH^-)$
$\overline{O} \cdot O \cdot OH \rightarrow\!\!\!\!\rightarrow OH^- + O_2$	$\overline{O} \cdot O \cdot OH \rightarrow OH^- + O_2$
wie oben.	
„Auto-Stabilisator“: O_2^{2-}-Ion.	

Bezeichnet φ_b die Geschwindigkeit der Umsetzung (b) der primär in (a) gebildeten wasserstoffsuperoxydartigen Zwischenverbindung $\overline{O} \cdot O \cdot OH$ mit N_2H_4:

$$\varphi_b = k_b\,[\overline{O} \cdot O \cdot OH]\,[N_2H_4],$$

und sind die Geschwindigkeiten, in die sich φ_b teilt, beziehungsweise φ_β (ad (β)), $\varphi_{\beta'}$ (ad (β')), $\varphi_{\beta''}$ (ad (β'')),

$$\varphi_b = \varphi_\beta + \varphi_{\beta'} + \varphi_{\beta''},$$

so ergeben sich diese Teilgeschwindigkeiten[8] zu

$$\varphi_\beta = \varkappa_\beta [H_2O_2] [NH_2^+] = \varphi_b \frac{\varkappa_\beta}{R},$$

$$\varphi_{\beta'} = \varkappa_{\beta'} [HO_2^-] [NH_2^+] = \varkappa_{\beta'} K' [H_2O_2] [OH^-] [NH_2^+] = \varphi_b \frac{\varkappa_{\beta'} K' [OH^-]}{R},$$

$$\varphi_{\beta''} = \varkappa_{\beta''} [O_2^{2-}] [NH_2^+] = \varkappa_{\beta''} K'' [H_2O_2] [OH^-]^2 [NH_2^+] = \varphi_b \frac{\varkappa_{\beta''} K'' [OH^-]^2}{R},$$

wo

$$R = \varkappa_\beta + \varkappa_{\beta'} K' [OH^-] + \varkappa_{\beta''} K'' [OH^-]^2 = \varkappa_\beta \{1 + \lambda' [OH^-] + \lambda'' [OH^-]^2\},$$

$$\lambda' = \frac{\varkappa_{\beta'}}{\varkappa_\beta} K', \qquad \lambda'' = \frac{\varkappa_{\beta''}}{\varkappa_\beta} K''.$$

Das Ausmaß $A_{\leftarrow\leftarrow}$ der durch die Reaktionsanteile β' und β'' erweiterten Autoxydationsgegenreaktion ergibt sich somit zu

$$A_{\leftarrow\leftarrow} = [\bar{O} \cdot O \cdot OH] \left\{ k_a' + k_b [N_2H_4] \cdot \frac{\varphi_{\beta'} + \varphi_{\beta''}}{\varphi_\beta + \varphi_{\beta'} + \varphi_{\beta''}} \right\} =$$

$$= [\bar{O} \cdot O \cdot OH] \left\{ k_a' + k_b [N_2H_4] [OH^-] \frac{\varkappa_{\beta'} K' + \varkappa_{\beta''} K'' [OH^-]}{R} \right\},$$

wobei $[\bar{O} \cdot O \cdot OH]$ aus der Stationäritätsbedingung

$$k_a [O_2] [OH^-] = (k_a' + k_b [N_2H_4]) [\bar{O} \cdot O \cdot OH]$$

folgt.

Für die Reaktionsgeschwindigkeit v der Autoxydation von Hydrazin in alkalischer Lösung erhält man somit

$$v = -\frac{d(N_2H_4)}{dt} = \frac{d(N_2)}{dt} = \varphi_\beta = k_a k_b \frac{[O_2] [N_2H_4]}{k_a' + k_b [N_2H_4]} \cdot \frac{\varkappa_\beta [OH^-]}{R} =$$

$$= \gamma \frac{[O_2] [N_2H_4]}{1 + \varrho [N_2H_4]} \cdot \frac{[OH^-]}{1 + [OH^-] (\lambda' + \lambda'' [OH^-])},$$

$$\gamma = \frac{k_a k_b}{k_a'}; \qquad \varrho = \frac{k_b}{k_a'}.$$

Die gegensätzlichen Einflüsse von Hydroxylion kommen in dieser Beziehung deutlich zum Ausdruck: Superposition von Geschwindigkeits-

[8] $[H_2O_2] + [HO_2^-] + [O_2^{2-}] = (H_2O_2)$, die jeweils analytische Konzentration von Wasserstoffsuperoxyd, sofern diese, wie im behandelten Beispiel, überhaupt nachweisbar ist; siehe die obigen Ausführungen.

beschleunigung und Geschwindigkeitshemmung; sie führt zu einem Maximalwert (v_{max}) der Autoxydationsgeschwindigkeit, wenn

$$[OH^-]_{max} = \frac{1}{\sqrt{\lambda''}},$$

so daß

$$v_{max} = \gamma \frac{[O_2][N_2H_4]}{1 + \varrho\,[N_2H_4]} \cdot \frac{1}{2\sqrt{\lambda''} + \lambda'}.$$

Im experimentellen Vorliegen eines solchen Maximums im Zuge der Variation der Alkalinität wird man einen starken Beleg erblicken dürfen für den *tatsächlichen Bestand des Primärschrittes (a) bei Autoxydation in Gegenwart von Hydroxylion*, wie dieser vorstehend und bei früheren Gelegenheiten für eine Reihe anderer Reaktionen formuliert worden ist: *electron transfer zwischen O_2 und OH^--Ion unter gleichzeitigem Zusammenschluß beider Komponenten.*

Unter den Versuchsbedingungen der hier in Rede stehenden Untersuchung liegt, wie bereits bemerkt, $[OH^-]_{max}$ zwischen 0,01 und 0,03, so daß sich λ'' von der Größenordnung 10^3 bis 10^4 [(Mol/l)$^{-2}$; 25° C] ergibt; zu hinreichend exakter Bewertung von λ' sowie von γ und ϱ reichen die experimentellen Angaben nicht hin.

Für die Abhängigkeit der Autoxydationsgeschwindigkeit von der Hydrazinkonzentration folgt aus der abgeleiteten Formel eine Reaktionsordnung zwischen 0 und 1, diesen Grenzwerten sich nähernd, je nachdem

$$\varrho\,[N_2H_4] \gtrless 1;$$

dieser Zusammenhang stimmt immerhin gut zu dem experimentellen Befund, wonach der Anstieg der Autoxydationsgeschwindigkeit mit dem Hydrazingehalt etwa durch eine Wurzelbeziehung ausdrückbar ist.

Lösungseigenschaften isotaktischer Polymerer*

Von

F. Ang und H. Mark

Institute of Polymer Research, Polytechnic Institute of Brooklyn

(Eingegangen am 2. April 1957)

Es wurden isotaktische Präparate von Polypropylen und Polystyrol fraktioniert und die Fraktionen osmotisch und viskometrisch vermessen. Beziehungen zwischen Viskositätszahl und Molekulargewicht werden vorgeschlagen.

Einleitung

Schon seit Jahren hat man versucht, durch ein qualitatives Studium von Makromolekülen in sehr verdünnten Lösungen Aufschluß über ihre strukturellen Einzelheiten zu erhalten, doch waren weder die experimentellen Methoden für die Herstellung und Untersuchung der Präparate scharf genug, noch war die Theorie hochpolymerer Lösungen genügend entwickelt, um geringe Unterschiede, wie cis-trans-Isomerie oder das Vorhandensein relativ weniger Zweige an einer Hauptkette mit Sicherheit nachweisen zu können.

In neuerer Zeit ist dadurch eine Änderung eingetreten, daß einerseits die *Debye*sche Lichtzerstreuungsmethode[1] eine direkte Vermessung der Dimensionen gelöster Makromoleküle gestattet und anderseits die von *Zimm*, *Stockmayer* und *Fixman*[2] durchgeführte Verbesserung der statistischen Theorie hochpolymerer Lösungen eine strukturelle Interpretation der Dimensionen eines unregelmäßig geknäuelten Makromoleküls gestattet, Fortschritte, die durch Experimente von *Doty*, *Zimm* und ihren

---

* Herrn Professor *Fritz Wessely* zum 60. Geburtstag in herzlicher Freundschaft und bewundernder Anerkennung seiner hervorragenden Leistungen gewidmet.

[1] *P. Debye*, J. Appl. Physics **15**, 338 (1944). — Vgl. auch *K. A. Stacey*, Lightscattering. New York: Acad. Press Inc. 1956.

[2] *B. H. Zimm*, *W. H. Stockmayer* und *M. Fixman*, J. Chem. Physics **21**, 1716 (1953).

Mitarbeitern[3] zur Bestätigung der Verzweigung bei gelösten Polystyrolen benützt worden sind.

Diese Erfolge haben den Weg für eine systematische Untersuchung verschiedenartiger Polyäthylene geebnet, der von mehreren Autoren auch beschritten wurde[4] und jüngst einen gewissen Abschluß durch zwei Arbeiten von *Trementozzi* und *Tung*[5, 6] über die Lösungseigenschaften von Polyäthylenen fand. Als Ergebnis dieser Untersuchungen wird hingestellt:

a) Verschiedene *Ziegler*-Polyäthylene wurden in eine Anzahl von Fraktionen zerlegt und für jede von ihnen die Viskositätszahl und das osmotische ($\overline{M}_n$) sowie das trübungsbestimmte ($\overline{M}_w$) Molekulargewicht gemessen. Das log-log-Diagramm von $[\eta]$ und $\overline{M}_n$ ist linear bis hinauf zu $\overline{M}_n$-Werten von 160000 und führt nach *Trementozzi* zur Beziehung

$$[\eta] = 0{,}31 \times 10^{-4} \times \overline{M}_n^{0{,}81}, \tag{1}$$

wobei die Viskositäten in p-Xylol bei 100° C gemessen wurden. *Tung* fand bei 130° C in Tetralin die Gleichung

$$[\eta] = 5{,}10 \times 10^{-4} \times \overline{M}_n^{0{,}725}. \tag{2}$$

Die Abwesenheit jeglicher Krümmung in beiden Systemen gestattet es, auf die Abwesenheit von Verzweigungen in den vorliegenden Materialien zu schließen.

b) Ein normales Hochdruck-Polyäthylen wurde nach der gleichen Methode fraktioniert und charakterisiert. Das zweifach logarithmische $[\eta]$-$\overline{M}_n$-Diagramm führt zur Gleichung

$$[\eta] = 1{,}05 \times 10^{-4} \times \overline{M}_n^{0{,}63}, \tag{3}$$

läßt aber bei höheren Molekulargewichten eine deutliche Krümmung nach unten erkennen, die auf das Vorhandensein von Verzweigungen hinweist und erheblich stärker hervortritt, wenn man an Stelle des Logarithmus des Zahlenmittels $\overline{M}_n$ für jede Fraktion jenen des Gewichtsmittels $\overline{M}_w$ gegen log $[\eta]$ aufträgt. Dies stimmt genau mit den Forderungen der Theorie überein und gestattet, selbst das Vorhandensein relativ geringer Verzweigung bei höheren Molekulargewichten festzustellen.

---

[3] *P. M. Doty* und *R. F. Steiner*, J. Chem. Physics **18**, 1211 (1950). — *C. D. Thurmond* und *B. H. Zimm*, J. Polymer Sci. **8**, 477 (1952).

[4] Vgl. *M. S. Muthana* und *H. Mark*, J. Polymer Sci. **4**, 531 (1949). — Auch *R. Raff*, Polyaethylen, S. 185ff. New York: Interscience Publ. Inc. 1956.

[5] *Q. A. Trementozzi*, J. Polymer Sci. **23**, 887 (1957).

[6] *L. H. Tung*, J. Polymer Sci. **20**, 495 (1956). — Vgl. auch *H. Wesslace*, Makromol. Chem. **20**, 111 (1956).

c) Der zweite Virialkoeffizient in der Entwicklung des osmotischen Druckes nach der Konzentration ist deutlich verschieden für die beiden Typen von Polyäthylen, und zwar liegen die μ-Werte für unverzweigte *Ziegler*-Typen zwischen 0.32 und 0.46 (gemessen in Xylol zwischen 100 und 110° C), während die verzweigten Polymere unter den gleichen Bedingungen Werte zwischen 0.30 und 0.37 aufweisen.

Diese Erfolge in der Unterscheidung verschiedener Polyäthylene durch Untersuchung ihrer verdünnten Lösungen haben dazu geführt, ähnliche Messungen auch mit *isotaktischen* Olefinpolymeren anzustellen, um zu sehen, ob die regelmäßige Anordnung ihrer Substituenten, die zu so wichtigen Änderungen im Verhalten der festen Polymere führt, sich auch in der Lösung bemerkbar macht.

Versuche mit Polypropylenen

Propylen wurde in eine Suspension von $TiCl_3 \cdot Al(Isobutyl)_3$ in Oktan bei 100° C unter sehr lebhafter Rührung eingeleitet. Nach kurzer Zeit beginnt sich eine gelartige Masse zu bilden, deren Menge allmählich zunimmt und schließlich das ganze Gefäß erfüllt. Wir unterbrachen die Reaktion jedoch schon nach einem Umsatz von etwa 5 g des Polymeren pro Gramm Katalysator, da die Erfahrung gezeigt hat, daß man unter diesen Umständen besser reproduzierbare Polymere von größerer Einheitlichkeit erhält, die ohne weiteren Abbau fast gänzlich in Lösung gebracht werden können und daher für osmotische, viskometrische und Trübungsmessungen viel besser geeignet sind als die technischen Produkte, die auf Kosten der Einheitlichkeit und Löslichkeit zu hohen Umsätzen getrieben werden.

Präparate, die bei kleinem Umsatz hergestellt wurden, sind zwar bei normaler Temperatur nicht löslich, können aber in mehreren, bequem zugänglichen Lösungsmitteln über 70° C leicht gelöst werden. Besonders geeignet sind Toluol, Xylol, Tetralin und o-Dichlorbenzol. Wir haben für unsere Messungen hauptsächlich die beiden erstgenannten genommen und hierbei mit Vorteil die Erfahrungen von *Ciampa*[7] herangezogen. Die Fraktionierung wurde aus einer zweiprozentigen Lösung des isotaktischen Materials in Toluol bei 85° C durch allmählichen Zusatz von Isoamylalkohol durchgeführt, wobei die ausfallenden Fraktionen durch Erniedrigung der Temperatur vergrößert und durch Erhöhung wieder in Lösung gebracht werden können. Hiedurch läßt sich eine verhältnismäßig gute und reversible Trennung der verschiedenen Molekulargewichte erreichen.

Durch dieses Verfahren wurden 12 Fraktionen hergestellt und ihre Viskositäten und osmotischen Drucke in Toluol und Xylol bei 85° C

[7] *G. Ciampa*, Chim. et Ind. **38**, 298 (1956).

bestimmt. In dem letzteren Lösungsmittel führen die gefundenen Werte zu einer Beziehung

$$[\eta] = 9{,}6 \times 10^{-4} \times \overline{M}_n^{0{,}63}, \tag{4}$$

die wir aber noch einer Überprüfung für bedürftig halten, da sie mit der von *Ciampa* angegebenen Gleichung

$$[\eta] = 2{,}5 \times 10^{-5} \times \overline{M}_n^{1{,}0} \tag{5}$$

nicht übereinstimmt. Allerdings hat *Ciampa* seine Messungen bei 135° C in Tetralin ausgeführt und auch seine Präparate in einer von der unsrigen etwas verschiedenen Weise erhalten.

Versuche mit Polystyrol

Isotaktisches Polystyrol wurde von *Natta*, *Danusso* und *Moraglio*[8] fraktioniert; viskometrische und osmotische Messungen der Fraktionen führten zu den Relationen:

$$[\eta] = 1{,}00 \times 10^{-4} \times \overline{M}_n^{0{,}735} \text{ in Benzol}, \tag{6}$$

$$[\eta] = 1{,}01 \times 10^{-4} \times M_n^{0{,}725} \text{ in Toluol}, \tag{7}$$

die sich nicht sehr von den für das ataktische Material gültigen Beziehungen von *Ewart* und *Tingley*[9]

$$[\eta] = 0{,}75 \times 10^{-4} \times \overline{M}_n^{0{,}783} \tag{8}$$

bzw. von *Hahn*[10]

$$[\eta] = 1{,}33 \times 10^{-4} \times \overline{M}_n^{0{,}72} \text{ in Toluol bei } 25° \text{ C} \tag{9}$$

unterscheiden.

Wir haben isotaktisches Polystyrol bei kleinem Umsatz mit $TiCl_3 \cdot Al(Isobutyl)_3$ in Heptan hergestellt, es nach *Natta* vom ataktischen Material abgetrennt und in geeigneten Gemischen von Benzol und Methanol 10 Fraktionen erhalten, von denen die Viskositätszahlen und die osmotischen Drucke bestimmt wurden. Das doppelt logarithmische Diagramm führte zur Gleichung

$$[\eta] = 0{,}95 \times 10^{-4} \times \overline{M}_n^{0{,}77}, \tag{10}$$

die mit den obigen Beziehungen innerhalb der Fehlergrenzen übereinstimmt.

In all diesen Untersuchungen sind auch die zweiten Virialkoeffizienten über den ganzen Molekulargewichtsbereich bestimmt worden, wobei

[8] *G. Natta*, *F. Danusso* und *G. Moraglio*, Makromol. Chem. **20**, 37 (1956); J. Polymer Sci. **24**, 161 (1957).

[9] Vgl. *R. H. Boundy* und *R. F. Boyer*, Styrene and its Polymers, S. 334 ff. New York: Reinhold Publ. Co. 1952.

[10] *W. L. Hahn* et al., Makromol. Chem. **21**, 131 (1956).

sich zeigte, daß hier die Unterschiede zwischen dem ataktischen und isotaktischen Material merklicher sind als in der Verknüpfung von Viskositätszahl und Molekulargewicht. Dies ist verständlich, da die Konzentrationsabhängigkeit von Viskosität und osmotischem Druck geringe Unterschiede in der Löslichkeit deutlicher zum Ausdruck bringt als die Beziehungen zwischen den Achsenabschnitten, die durch Extrapolation zu unendlicher Verdünnung erhalten worden sind.

Ein interessanter Beitrag ist jüngst von *Peaker*[11] zu der vorliegenden Frage durch Lichtbestreuungsmessungen erbracht worden. Er untersuchte ein sehr hochmolekulares Präparat, das einen Schmp. von 221° C hatte und nur teilweise löslich war; es hatte erhebliche Dissymmetrie, die zu einem Molekulargewicht von etwa 9 Millionen führte und zu einem Gyrationsradius, der einem *Gaußschen* Knäuel von etwa 4000 Å entspricht.

[11] *F. W. Peaker*, J. Polymer Sci. **22**, 25 (1956).

Über Mesohämin-poly-phenylalanin-glutaminsäuren*[1]

Von

W. Lautsch und **E. Schröder**[2]

Aus dem Institut für Organische Chemie der Freien Universität Berlin

(Eingegangen am 9. Januar 1957)

Es werden die zur Gewinnung der enantiomorphen und diastereomeren Formen der freien Carbonsäuren von Fermentmodellen aus den Methyl- und Benzylestern der Mesohämin-poly-phenylalanin-glutaminsäuren verwendeten Verseifungsmethoden besprochen, sowie die N- und C-endständigen Aminosäuren der Polypeptide ermittelt, deren Partialhydrolyse einen statistischen Aufbau der Polypeptidkette erkennen läßt. Die Beobachtungen über das katalytische und optische Verhalten der Fermentmodelle werden auf die Bildung von Einschlußsystemen von Wirkungsgruppe und Substrat zurückgeführt.

Kürzlich haben wir über die Synthese, über die optischen und katalytischen Eigenschaften der Mesohämin-poly-DL-(phenylalanin-glutaminsäuren) bzw. -(isoleucin-glutaminsäuren) berichtet[3]. Diese Untersuchungen werden ergänzt durch die in der vorliegenden Arbeit beschriebenen enantiomorphen bzw. diastereomeren Formen der Fermentmodelle.

Die vorliegende Arbeit behandelt

I. die Synthese der Mesohämin-poly-phenylalanin-glutaminsäure-γ-methylester (L,L; D,L; DL,L), der -γ-benzylester (L,L; D,L; DL,L), der Mesohämin-poly-(O-acetyl-L-tyrosin-L-glutaminsäure-γ-methylester) sowie der durch Verseifung erhältlichen freien Carbonsäuren,

II. Endgruppen und Aminosäuresequenzen,

III. Messung der katalytischen Eigenschaften der Fermentmodelle,

IV. Synthese der Di- und Tripeptide.

---

* Herrn Professor Dr. *F. Wessely* zum 60. Geburtstag gewidmet.

[1] 28. Mitt.: „Über Fermentmodelle" von *W. Lautsch* und Mitarb.; 27. Mitt.: *W. Lautsch* und *R. Wiechert*, Kolloid-Z., im Druck.

[2] Auszug aus Dissertation *E. Schröder*, Freie Universität Berlin (1956).

I. 1. Synthese der Polypeptidester und Verseifung zu den Polypeptidsäuren

Die Initiierung der Polykondensation der N-Carbonsäureanhydride (NCA) mit Mesoporphyrin-IX-dihydrazid bzw. mit Methanol zwecks Gewinnung der mesoporphyrinsubstituierten Polypeptide bzw. der — zum Studium der Zwischenstoffwirkungen[4] erforderlichen — unsubstituierten Polypeptidester erfolgte unter Variation des Molverhältnisses der NCA von Phenylalanin : Glutaminsäure wie 1 : 4, 1 : 2, 1 : 1 und 3 : 2 unter Verwendung von Nitrobenzol als Lösungsmittel (siehe Versuchsteil).

Zur Darstellung der freien Polypeptidcarbonsäuren waren die Verseifungsmethoden und -bedingungen zu ermitteln, die die Gewinnung der Polysäuren ohne Racemisierung und Veränderung der prosthetischen Gruppe gestatteten.

a) *Verseifung mit NaOH-Cu(OH)$_2$.* Da die alkalische Verseifung von Polypeptidestern zu einer beträchtlichen Racemisierung führt[5], prüften wir die von *B. Bruckner* und *J.* und *K. Kovaćs*[6] beschriebene alkalische Verseifung in Gegenwart von Cu^{II}-Hydroxyd. Unter den von uns ermittelten Bedingungen (50° 5 Stdn./0,5 n NaOH) war nur ein geringer Abfall der spezifischen Drehung zu beobachten, auch die prosthetische Gruppe unterlag keiner Veränderung. Nach diesem Verfahren haben wir aus den Polymethylestern L,L-, D,L-, DL,L-, L,DL- und D,DL-Carbonsäuren hergestellt.

b) *Verseifung mit HBr-Eisessig.* Zur Gewinnung der Mesohämin-polypeptide aus den Polybenzylestern wurde das von *D. Ben Ishai*[7] zur Abspaltung des Carbobenzoxy (Cbo)-Restes und von *B. G. Overell* und *V. Petrow*[8] zur Benzylesterspaltung beschriebene Verfahren mit HBr-Eisessig angewendet. Wir fanden, daß unter optimalen Bedingungen (50° 45 Min.) die Benzylgruppen nahezu quantitativ (94% freie Carboxylgruppen) ohne Racemisierung und ohne Hydrolyse der prosthetischen Gruppen abgespalten werden können. Es ist zweckmäßig, die Behandlung mit HBr-Eisessig an den Meso*hämin*polypeptiden durchzuführen. Das komplexgebundene Eisen wirkt offensichtlich stabilisierend gegenüber hydroxylierend wirkenden Agentien, denn die Meso*porphyrin*polypeptide

[3] *W. Lautsch* und *E. Schröder*, Z. Naturforsch. **9** b, 277 (1954).

[4] *W. Lautsch, W. Broser, W. Biedermann* und *H. Gnichtel*, Angew. Chem. **66**, 123 (1954), siehe Bild 26, S. 134. — Ferner *W. Lautsch, H. Gnichtel, I. Gnichtel* und *E. Höfling*, Kolloid-Z. **141**, 132 (1955), vgl. Tabellen 2 und 3.

[5] *W. E. Hanby, S. G. Waley* und *J. Watson*, J. Chem. Soc. London **1950**, 3009, 3239. — *V. Bruckner* und *J.* und *K. Kovaćs*, Naturwiss. **39**, 380 (1952).

[6] *V. Bruckner, J.* und *K. Kovaćs* und *A. Kotai*, Exper. **10**, 166 (1954).

[7] *D. Ben Ishai*, J. Org. Chem. **19**, 62 (1954).

[8] *B. G. Overell* und *V. Petrov*, J. Chem. Soc. London **1955**, 232.

erfahren bei der HBr-Eisessig-Behandlung eine erhebliche Abspaltung von Wirkungsgruppen.

Zur Prüfung der Frage, inwieweit bei der Verseifung optisch-aktiver copolymerer Peptide Racemisierung eintritt, wurden die in Tabelle 1[9] angeführten optisch-aktiven copolymeren Methyl- und Benzylester bzw. die verseiften Produkte der Hydrolyse mit 48%iger HBr unterworfen

Tabelle 1. Spezifische Drehungen in 24%igem Bromwasserstoff nach Hydrolyse von Poly-phenylalanin-glutaminsäuremethyl- und -benzylestern bzw. nach Hydrolyse der Glutaminsäure-benzyl- und -methylester sowie nach Behandlung bzw. Auflösung von Glutaminsäure und Phenylalanin ($c = 0{,}4$ pro Komponente; 2 dm)

		$+\alpha$	$+[\alpha]_D^{20}$
1. D-H-Phe-OH	—	0,056	5,6°
2. D-H-Phe-OH	6 Stdn. gek.	0,054	5,4°
3. L-H-Glu-OH	—	0,244	30,5°
4. L-H-Glu-OH	6 Stdn. gek.	0,224	28°
5. L-H-Glu-OH $\lfloor\gamma$-$OCH_2C_6H_5$	—	0,336	24,2°
6. L-H-Glu-OH $\lfloor\gamma$-$OCH_2C_6H_5$	6 Stdn. gek.	0,220	27,5°
7. D-H-Phe-OH + DL-H-Glu-OH	6 Stdn. gek.	0,055	5,5°
8. H-(D-Phe-DL-Glu)$_n$-OH (über γ-Methylester)	6 Stdn. gek.	0,052	5,2°
9. H-(D-Phe-DL-Glu)$_n$-OH (über γ-Benzylester)	6 Stdn. gek.	0,057	5,7°
10. D-H-Phe-OH + L-H-Glu-OH	—	0,30	18,7°
11. D-H-Phe-OH + L-H-Glu-OH	6 Stdn. gek.	0,27	16,9°
12. D-H-Phe-OH + L-H-Glu-OH $\lfloor\gamma$-$OCH_2C_6H_5$	6 Stdn. gek.	0,26	16,3°
13. H-(D-Phe-L-Glu)$_n$-$OCH_2C_6H_5$ $\lfloor\gamma$-$OCH_2 \cdot C_6H_5$	6 Stdn. gek.	0,27	$16{,}9_6$°
14. H-(D-Phe-L-Glu)$_n$-OH (über γ-Methylester)	6 Stdn. gek.	0,233	14,6°
15. H-(D-Phe-L-Glu)$_n$-OH (über γ-Benzylester)	6 Stdn. gek.	0,228	14,3°
16. H-(L-Glu)$_n$-OH (über γ-Methylester)	6 Stdn. gek.	0,214	26,7°
17. H-(L-Glu)$_n$-OH (über γ-Benzylester)	6 Stdn. gek.	0,210	26,2°
18. D-H-Phe-OH + L-H-Glu-OH $\lfloor\gamma$-OCH_3	6 Stdn. gek.	0,269	16,8°
19. H-(D-Phe-L-Glu)$_n$-OCH_3 $\lfloor\gamma$-OCH_3	6 Stdn. gek.	0,267	16,7°

[9] Wir benutzen das von *E. Brand* und *J. T. Edsall* [Ann. Rev. Biochem. **16**, 223 (1947)] eingeführte Abkürzungssystem und benennen die Gruppierung —NHCH(R)—CO— mit ihren ersten 3 Anfangsbuchstaben.

und die beobachteten Drehungen verglichen mit denen der monomeren Aminosäuren nach Lösung bzw. nach Hydrolyse ihrer Ester unter vergleichbaren Bedingungen. Bei denen aus aktiver und inaktiver Komponente bestehenden copolymeren Peptiden blieb bei der Errechnung der spezifischen Drehung die Einwaage der DL-Form unberücksichtigt (siehe Versuchsteil).

Aus Tabelle 1 läßt sich folgendes entnehmen:

1. Da D-Phenylalanin unter den Hydrolysebedingungen nicht racemisiert wird (1 und 2), L-Glutaminsäure nur einen geringen Drehungsabfall zeigt (3 und 4). D-Phenylalanin in dem copolymeren Peptid ebenfalls keine wesentliche Veränderung der spezifischen Drehung erleidet (7. 8 und 9). kann man aus dem Vergleich von 18 und 19 schließen, daß im copolymeren Poly-D-phenylalanin-L-glutaminsäure-methylester die Komponenten im Molverhältnis 1 : 1 vorliegen. Damit werden unsere früheren Ergebnisse über die grundmolekularen Drehungsbeiträge[3, 10] der Komponenten in copolymeren Peptiden erneut bestätigt.

2. Der Drehungsbeitrag der Phenylalaninkomponenten erfährt bei der Verseifung von copolymeren Peptiden keine Veränderung (vgl. 7, 8, 9). Dies gilt auch für die Glutaminsäurekomponenten, wie der Vergleich von 12 und 13 sowie 4, 16 und 17 ergibt.

3. Bei der Verseifung der copolymeren Peptide ist der Glutaminsäureanteil empfindlicher als in der reinen Polyglutaminsäure, wie ein Vergleich von 4, 16, 17 und 11 bis 15 zeigt.

Wir haben schließlich auch die Abspaltung der Benzylester mit der HBr-Nitrobenzolmethode von *N. F. Albertson* und *F. C. McKay*[11] geprüft. Nach diesem Verfahren ließ sich der Poly-L-glutaminsäure-γ-benzylester in etwa 50% Ausbeute verseifen, $[\alpha]_D^{20} = +26°$. 94% der Carboxylgruppen waren nachweisbar. Wegen der schweren Löslichkeit der copolymeren Peptide in Nitrobenzol haben wir die Arbeitsweise in Eisessig vorgezogen.

c) *Das Hydrazinverfahren.* Die von *V. Bruckner* und *J.* und *K. Kovacs*[5, 12] zur Verseifung von Polypeptidestern angegebene Methode mit wasserfreiem Hydrazin und nachfolgender saurer Hydrolyse der Polyhydrazide führt zu befriedigenden Ergebnissen, wenn Hydrazin direkt der Lösung des Polyesters nach der Polykondensation zugesetzt wird. Wir erhielten aus Poly-L-glutaminsäure-γ-methylester (OCH_3 = = 21,68%) über das Polyhydrazid (N ber.: 29,36%; N gef.: 29,15% und 28,85%; OCH_3 ber.: 0%; OCH_3 gef.: 0,24%) durch saure Verseifung eine Poly-L-glutaminsäure, bei der nach Hydrolyse mit HBr $[\alpha]_D^{20}$ =

[10] *W. Lautsch, R. Schütze* und *W. Broser*, Kolloid-Z. **133**, 1 (1953).
[11] *N. F. Albertson* und *F. C. McKay*, J. Amer. Chem. Soc. **75**, 5323 (1953).
[12] *V. Bruckner* und *J.* und *K. Kovács*, J. Chem. Soc. London **1953**, 145.

$= +26{,}8°$ betrug; analog behandelte monomere Glutaminsäure zeigte $[\alpha]_D^{20} = +27{,}3°$.

Das Verfahren ließ sich jedoch auf wirkungsgruppensubstituierte Polypeptide nicht anwenden, da eine beinahe vollständige Abspaltung der Farbstoffkomponente erfolgte. Darüber hinaus erfolgt bei der Umwandlung in das Polyhydrazid gleichzeitig eine Hydrazinolyse der Polypeptidkette, was mit einem starken Abfall des Molgewichtes verbunden ist[6, 12] (vgl. auch *S. Akabori, K. Ohno* und *K. Narita*[13], ferner *K. Schlögl, F. Wessely* und *E. Wawersich*[14]).

Eine Übersicht über die spezifischen Drehungen der von uns hergestellten Poly-L-glutaminsäuren und der copolymeren Peptide zeigt Tabelle 2.

Tabelle 2. Spezifische Drehungen von Poly-L-glutaminsäure und Poly-phenylalanin-glutaminsäuren (Molverhältnis 1 : 1) in 0,5 n NaOH (1 dm $c = 1$)

Substanz	Hergestellt aus	Verseifungsverfahren	$[\alpha]_D^{20}$
H-(L-Glu)$_n$-OH	Benzylester	HBr-Eisessig	— 75°
H-(L-Glu)$_n$-OH.....	Benzylester	HBr-Nitrobenzol	— 74°
H-(L-Glu)$_n$-OH.....	Methylester	NaOH/Cu(OH)$_2$	— 77°
H-(L-Glu)$_n$-OH.....	Methylester	Hydrazin	— 74°
H-(D-Phe-L-Glu)$_n$-OH.....	Methylester	NaOH/Cu(OH)$_2$	— 24°
H-(D-Phe-L-Glu)$_n$-OH.....	Benzylester	HBr-Eisessig	— 25°
H-(D-Phe-DL-Glu)$_n$-OH....	Methylester	NaOH/Cu(OH)$_2$	— 3°
H-(D-Phe-DL-Glu)$_n$-OH....	Benzylester	HBr-Eisessig	— 4°
H-(L-Phe-L-Glu)$_n$-OH	Methylester	NaOH/Cu(OH)$_2$	— 38°
H-(L-Phe-L-Glu)$_n$-OH	Benzylester	HBr-Eisessig	— 36°

2. Mesohäminpolypeptide

Es wurden die in der Tabelle 3 aufgeführten mesohäminsubstituierten Polypeptide hergestellt. Ihr Eisengehalt wurde durch Extinktionsbestimmung der Pyridinhämochromogenbanden bei 518 mμ und 547 mμ ermittelt und die Werte verglichen mit den durch kolorimetrische Eisenbestimmung mit α,α'-Dipyridyl erhaltenen. Der angegebene Mittelwert wurde den katalytischen Messungen zugrunde gelegt. Aus den in der letzten Spalte angegebenen Substanzmengen in mg, die 50 γ Fe entsprechen, kann das durchschnittliche Molekulargewicht der betreffenden Fermentmodelle unter der Voraussetzung abgeleitet werden, daß die Polykondensation ausschließlich von dem Mesoporphyrinhydrazid

[13] *S. Akabori, K. Ohno* und *K. Narita*, Bull. Chem. Soc. Japan **25**, 214 (1952).

[14] *K. Schlögl, F. Wessely* und *E. Wawersich*, Naturwiss. **41**, 38 (1954); Mh. Chem. **85**, 957 (1954).

initiiert wurde. Darnach schwankt das Molgewicht unserer Modelle etwa zwischen 14000 und 35000.

Tabelle 3. Fe-Gehalt der Mesohämin-poly-phenylalanin-glutaminsäuren

Mesohämin-poly-phenylalanin-glutaminsäure			Fe-Gehalt in γ/mg				
Form	Molverh.	hergestellt aus	aus Extinktionsmessungen (518 und 547 mμ) 1. Best.	2. Best.	Kolorimetrische Bestimmung	Mittelwert	50 mg Fe — mg Substanz
DL,L	1 : 1	γ-Methylester	2,36	—	1,92	2,14	23,4
L,DL	1 : 1	γ-Methylester	3,95	—	3,85	3,90	12,8
L,L	1 : 1	γ-Methylester	4,70	—	4,35	4,52	11,1
D,L	1 : 1	γ-Methylester	4,05	4,40	4,30	4,25	11,8
D,DL	1 : 1	γ-Methylester	3,78	4,18	4,0	4,0	12,5
L	0 : 1	γ-Methylester	1,15	1,18	—	1,17	42,7
L,L	1 : 1	γ-Benzylester	1,32	1,28	—	1,30	38,5
D,L	1 : 1	γ-Benzylester	1,69	1,48	—	1,58	31,6
DL,L	1 : 1	γ-Benzylester	1,56	1,49	—	1,52	32,9
DL,DL	3 : 2	γ-Methylester	2,04	2,05	—	2,04	24,5
DL,DL	1 : 1	γ-Methylester	2,5	2,4	—	2,45	20,4
DL,DL	1 : 2	γ-Methylester	2,83	2,43	—	2,63	19,0
DL,DL	1 : 4	γ-Methylester	4,98	5,26	—	5,12	9,8
DL	0 : 1	γ-Methylester	34,6	34,6	—	34,6	1,45

II. Endgruppen und Aminosäuresequenzen

Kürzlich hatten wir aus den Enddrehungen von copolymeren Peptiden mit wechselndem Molverhältnis die grundmolekularen Drehungsbeiträge der Komponenten abgeleitet und aus der Tatsache, daß diese vom Kondensationsverhältnis abhängig sind, auf das Vorliegen von Copolymeren und aus dem Kurvenverlauf der zeitlichen Abhängigkeit der optischen Drehung während der Polykondensation geschlossen, daß bei Überwiegen eines der Reaktionspartner zunächst Copolymere aufgebaut werden, in welchen die Partner annähernd regelmäßig wechseln, während — infolge der Verarmung an unterschüssiger Komponente — später die Einheiten im Copolymerisat vorwiegend aus der überschüssigen Komponente bestehen.

Wir haben diese aus der optischen Drehung gezogenen Schlüsse überprüft, indem wir

1. in den nichtwirkungsgruppensubstituierten Peptiden die N- und C-endständigen Aminosäuren bestimmt haben, und

2. die in Betracht kommenden copolymeren Peptide wie auch unsere Fermentmodelle der Partialhydrolyse unterworfen haben.

Zu 1:

a) *Bestimmung der N-endständigen Aminosäure.* Nach dem DNFB-Verfahren von *F. Sanger*[15] bestimmten wir die N-endständige Aminosäure in den Poly-DL-(phenylalanin-glutaminsäuren) mit den Molverhältnissen 2 : 1, 1 : 1 und 1 : 2 durch Umsetzung mit Dinitrofluorbenzol, anschließender Hydrolyse der DNP-Polypeptide (48% HBr/24 Stdn./100°) und anschließender Extraktion mit Äther und papierchromatographischer Trennung (Phthalatpuffer, pH = 6, tert.-Amylalkohol). In derselben Weise wurde die N-endständige Aminosäure in den Mesohämin-polyphenylalanin-glutaminsäuren mit den Molverhältnissen 1 : 1 und 2 : 1 ermittelt.

Das Ergebnis zeigt Tabelle 4.

Tabelle 4. N-endständige Aminosäuren in Polyphenylalanin-glutaminsäuren mit wechselnden Molverhältnissen

DNP-Derivat von	R_F-Werte	
	DNP-Phe	DNP-Glu
L(DL)-H-Glu-OH	—	$0{,}14_8$
DL-H-(Phe)-OH	0,45	—
DL-H-(Phe-Glu)$_n$-OH (2 : 1) ...	0,44	$0{,}11_2$
(1 : 1) ...	$0{,}45_5$	$0{,}12_7$
(1 : 2) ...	0,46	$0{,}11_8$

Es ist ersichtlich, daß in den copolymeren Peptiden mit den Molverhältnissen 2 : 1 und 1 : 2 beide Komponenten als N-endständige Aminosäuren nachweisbar sind. Dazu sei bemerkt, daß man wohl nur bei höherem Überschuß der einen Komponente mit dem bevorzugten Auftreten der überschüssigen Aminosäure als Endgruppe wird rechnen können. Darüber hinaus muß eine Spaltung der Peptidkette unter den Verseifungsbedingungen in Betracht gezogen werden.

b) *C-endständige Aminosäuren.* Zur Bestimmung der C-endständigen Aminosäuren verwendeten wir das von *F. Wessely*[14] und Mitarbeitern bzw. *S. Akabori*[13] beschriebene Hydrazinolyseverfahren, nach welchem die C-endständige Aminosäure als freie Carbonsäure anfällt, während die Aminosäurereste der Kette als Benzalverbindung abgetrennt werden.

Wir haben die Poly-DL-(phenylalanin-glutaminsäuren) mit den Molverhältnissen 2 : 1, 1 : 1, 1 : 2 und 0 : 1 mit dem in der Tabelle 5 wiedergegebenen Ergebnis geprüft.

Zum sicheren Nachweis der endständigen C-Aminosäuren erwies sich auf Grund von Voruntersuchungen das Verhältnis von 10 mg Polypeptid zu 1 cm³ Hydrazin als nötig, auch war eine Variation der sonstigen Reaktionsbedingungen sowie eine Analyse unter wechselnden

[15] *F. Sanger*, Biochemic. J. **39**, 507 (1945).

Hydrazinolysebedingungen erforderlich, da sich sonst unter Umständen Phenylalanin sowie Glutaminsäure bei Prüfung des Polyesters dem Nachweis als endständige Aminosäure entziehen können (vgl. [14]).

Tabelle 5. Bestimmung der C-endständigen Aminosäuren in den olyphenylalanin-glutaminsäuren mit wechselnden Molverhältnissen

Peptide	Molverhältnis	R_F-Werte							
		Butanol : Eisessig : H_2O = 4 : 1 : 1 Hydrazinolyse				Essigester : Pyridin : H_2O = 4 : 2 : 2 Hydrazinolyse			
		12 Stdn./100°		24 Stdn./100°		12 Stdn./100°		12 Stdn./150°	
		Phe	Glu	Phe	Glu	Phe	Glu	Phe	Glu
-Phe-OH	—	$0{,}45_7$	—	—	—	—	—	—	—
-Phe-Phe-OH	—	$0{,}46_5$	—	—	—	—	—	—	—
-(Phe-Glu)$_n$-OH ...	2 : 1	$0{,}46_7$	0,17	$0{,}44_3$	$0{,}17_1$	$0{,}57_8$	0,14	0,57	—
	1 : 1	$0{,}45_8$	$0{,}16_7$	$0{,}44_1$	$0{,}16_8$	$0{,}58_2$	$0{,}14_7$	$0{,}56_7$	—
	1 : 2	$0{,}45_7$	$0{,}16_7$	—!	$0{,}15_7$	$0{,}58_6$	$0{,}14_3$	$0{,}57_2$	—
-(Phe-Glu)$_n$-OCH_3 $\lfloor\gamma$-OCH_3 ...	1 : 1	$0{,}45_7$	—!	—	—	$0{,}57_5$	—!	0,58	—
-(Glu)$_n$-OH	—	—	—	—	$0{,}15_7$	—	$0{,}14_2$	—	—

Zu 2: *Partialhydrolyse.* Die Frage, ob man es bei den Polyphenylalanin-glutaminsäuren sowie bei den entsprechenden Fermentmodellen mit einem statistischen Aufbau der Polypeptidkette zu tun hat, oder aber ob die beiden Komponenten regelmäßig alternierend die Kette aufbauen, war der Anlaß, eine Partialhydrolyse durchzuführen, wie sie von *F. Sanger* und Mitarbeitern[16], *V. Du Vigneaud*[17], *H. Tuppy*[18] und anderen erfolgreich zur Aufklärung von Hormonen mit Polypeptidcharakter verwendet wurde. Eine Entscheidung müßte bereits durch den Nachweis von Di- und Tripeptiden möglich sein.

Wir haben deshalb zunächst die in Kapitel II, 3 beschriebenen Di- und Tripeptide auf ihr Verhalten bei der Partialhydrolyse geprüft. Das Ergebnis beinhaltet Tabelle 6.

Wir fanden, daß die Dipeptide in den angegebenen Zeiten teilweise gespalten, teilweise noch nachweisbar sind, während die Tripeptide schon nach 2 Tagen gespalten wurden, und zwar bevorzugt an der gemischten Peptidbindung, so daß neben den monomeren nur H-Phe-Phe-OH und H-Glu-Glu-OH nachweisbar sind, während die chromatographisch schwer trennbaren H-Phe-Glu-OH und H-Glu-Phe-OH nur noch andeutungsweise erkennbar sind (+).

[16] *F. Sanger*, Biochemic. J. **44**, 126 (1949); **45**, 563 (1949).
[17] *V. Du Vigneaud*, J. Amer. Chem. Soc. **75**, 4879 (1953).
[18] *H. Tuppy*, Biochim. Biophys. Acta **11**, 449 (1953). — *H. Tuppy* und *H. Michl*, Mh. Chem. **84**, 1011 (1953).

Tabelle 6. Partialhydrolyse (konzentrierte HCl/50°) von Di- und Tripeptiden nach 2, 4 und 6 Tagen Lösungsmittel: Methyläthylketon : Pyridin : Wasser = 4 : 2 : 2 (Laufzeit 4 bis 5 Stdn., absteigend; Papier: Schleicher und Schüll 2043 bm). + = andeutungsweise erkennbar

Peptid	H-Glu-Glu-OH			H-Glu-OH			H-Glu-Phe-OH H-Phe-Glu-OH			H-Phe-OH			H-Phe-Phe-OH		
	nach Tagen			nach Tagen			nach Tagen			nach Tagen			nach Tagen		
	2	4	6	2	4	6	2	4	6	2	4	6	2	4	6
H-Phe-Phe-OH	—	—	—	—	—	—	—	—	—	$0{,}53_4$	$0{,}56_4$	$0{,}56_9$	$0{,}67_6$	0,68	$0{,}68_4$
H-Phe-Glu-OH	—	—	—	$0{,}08_7$	$0{,}12_4$	$0{,}12_8$	$0{,}22_9$	$0{,}27_3$	$0{,}27_3$	0,53	$0{,}56_4$	$0{,}56_8$	—	—	—
H-Glu-Phe-OH	—	—	—	$0{,}09_7$	$0{,}12_5$	0,11	$0{,}22_1$	$0{,}24_4$	$0{,}21_5$	0,54	$0{,}56_6$	$0{,}55_3$	—	—	—
H-Glu-Glu-OH	$0{,}05_4$	$0{,}05_2$	$0{,}05_2$	$0{,}15_7$	$0{,}14_3$	$0{,}14_3$	—	—	—	—	—	—	—	—	—
H-Phe-Phe-Glu-OH	—	—	—	$0{,}09_5$	$0{,}12_5$	0,11	+	—	—	$0{,}53_5$	$0{,}56_4$	$0{,}55_6$	$0{,}67_4$	$0{,}68_8$	$0{,}67_8$
H-Phe-Glu-Phe-OH	—	—	—	$0{,}12_5$	$0{,}11_5$	—	—	+	—	$0{,}56_6$	$0{,}56_4$	—	—	—	—
H-Glu-Glu-Phe-OH	$0{,}05_3$	$0{,}04_4$	$0{,}03_6$	$0{,}13_6$	$0{,}14_1$	$0{,}12_5$	+	$0{,}25_6$	+	$0{,}58_5$	$0{,}59_5$	0,58	—	—	—
H-Glu-Phe-Phe-OH	—	—	—	$0{,}13_6$	$0{,}14_5$	$0{,}10_3$	$0{,}24_6$	$0{,}25_3$	$0{,}19_5$	$0{,}57_8$	$0{,}58_5$	$0{,}54_4$	—	—	0,66

Tabelle 7. Partialhydrolyse der Polyphenylalanin-glutaminsäuren (Molverhältnis 2 : 1 und 1 : 1). Lösungsmittel: Methyläthylketon : Pyridin : Wasser — 4 : 2 : 2 (Laufzeit 4 bis 5 Stdn., absteigend; Papier: Schleicher und Schüll 2043 bm)

Polyphenylalanin-glutaminsäure		H-Phe-Phe-OH			H-Phe-OH			H-Glu-Phe-OH H-Phe-Glu-OH			H-Glu-OH			H-Glu-Glu-OH		
		HCl			HCl			HCl			HCl			HCl		
Molverh.	Tage	Konz. 37°	Konz. 50°	9% 100°	Konz. 37°	Konz. 50°	9% 100°	Konz. 37°	Konz. 50°	9% 100°	Konz. 37°	Konz. 50°	9% 100°	Konz. 37°	Konz. 50°	9% 100°
2 : 1	2	+	0,71	+	+	+	$0{,}54_5$	$0{,}27_3$	$0{,}26_6$	—	$0{,}15_5$	$0{,}14_4$	0,12	$0{,}05_4$	$0{,}04_5$	—
	4	+	$0{,}67_5$	$0{,}67_8$	+	$0{,}54_5$	$0{,}54_6$	$0{,}27_6$	$0{,}22_5$	—	$0{,}15_4$	$0{,}10_3$	0,10	$0{,}04_5$	$0{,}03_1$	—
	6	0,71	$0{,}68_4$	+	$0{,}57_1$	$0{,}55_1$	$0{,}57_1$	$0{,}27_4$	$0{,}23_7$	—	$0{,}12_8$	$0{,}10_9$	$0{,}12_8$	$0{,}04_6$	+	—
1 : 1	2	+	—	—	+	—	—	$0{,}27_7$	—	—	0,15	—	—	$0{,}04_5$	—	—
	4	0,71	—	—	$0{,}58_8$	—	—	$0{,}27_6$	—	—	$0{,}14_7$	—	—	$0{,}04_6$	—	—
	6	$0{,}70_5$	—	—	$0{,}57_2$	—	—	$0{,}27_2$	—	—	$0{,}14_1$	—	—	$0{,}04_6$	—	—

In Hinblick auf die Einheitlichkeit von H-Phe-Glu-Phe-OH wird auf II, 3 verwiesen.

Das Ergebnis der Partialhydrolyse der Polyphenylalanin-glutaminsäuren mit den Molverhältnissen 2 : 1 und 1 : 1 zeigt Tabelle 7.

Der Nachweis von H-Glu-Glu-OH bzw. H-Phe-Glu-OH (H-Glu-Phe-OH) bei der Durchführung der Hydrolyse bei 37° sowie das Auftreten von H-Phe-Phe-OH erst nach längeren Hydrolysezeiten sowie das Verschwinden von H-Glu-Glu-OH unter energischeren Reaktionsbedingungen lassen Rückschlüsse auf die verschiedene Spaltungsgeschwindigkeit der Peptidbindungen zu. Die Phe-Phe-Bindung erwies sich als am schwersten spaltbar. Der Nachweis von H-Phe-Phe-OH und H-Glu-Glu-OH auch für das Molverhältnis 1 : 1 schließt einen regelmäßig alternierenden Aufbau aus den Komponenten aus. Der Aufbau der Polypeptidkette während der Polykondensation erfolgt statistisch.

III. Messung der katalytischen Eigenschaften der Fermentmodelle

Wir haben die besprochenen Mesohämin-poly-phenylalanin-glutaminsäuren mit Hilfe der manometrischen Methodik nach *Warburg* auf ihre katalytischen Eigenschaften geprüft. Das Ergebnis dieser Untersuchungen zeigt Tabelle 8.

Diskussion der Meßergebnisse

1. *p-Phenylendiamin.* Man entnimmt Tabelle 8, daß die Mischung aus Polypeptid + Mesohämin die Dehydrierung stärker katalysiert als Mesohämin (welches in der vorliegenden Meßreihe durchweg als Na-Salz angewendet wird; früher[3] wurde der *Ester* des Mesohämins zum Vergleich herangezogen). Die Mesohämin-poly-DL-glutaminsäure katalysiert am stärksten, wenn die positive Katalyse durch das *un*substituierte Polypeptid Berücksichtigung findet. Damit steht die hemmende Wirkung der unsubstituierten Polypeptide im Einklang, sie ist besonders ausgeprägt bei dem Molverhältnis 1 : 1. Wir konnten beweisen, daß diese Hemmung auf bevorzugter Einschließung des Semichinons beruht, ein Ergebnis, welches auf Grund der Verschiebung der Bandenmaxima der Absorptionsspektren sowie der Hemmung der Dehydrierung von p-Phenylendiamin in Gegenwart von β-Cyclodextrin, Na-Desoxycholat und Poly-DL-phenylalanin-glutaminsäure (1 : 1) gewonnen wurde[19]. Darüber hinaus haben wir feststellen können, daß bei Einschließungsvorgängen auch das Redoxpotential des Substrats verschoben wird. Wir konnten durch Studium des Systems 3-Hydroxythiazin-β-Dextrin[20] zeigen, daß durch

[19] *W. Lautsch* und Mitarb., Kolloid-Z. 144, 82 (1955), vgl. insbesondere Abb. 6a und 6b, S. 91.

[20] *W. Broser* und *Ch. Bahr*, Z. Naturforsch. 10 b, 121 (1955).

Tabelle 8. O_2-Verbrauch und katalytische Wirkung der Poly-
(20° C, Phosphatpuffer

Fermentmodelle Mesohämin-poly-phenylalanin-glutaminsäure (I) bzw. Mesohämin (5 γ Fe) + Poly-phenylalanin-glutaminsäure (II)			5 γ Fe entsprechen mg Modell/Gefäß	Polyphenylalanin-glutaminsäuren O_2 mm³/Stdn.				
	Form	Molverhältnis		p-Phenylendiamin[3]	L(D)-Adrenalin[4]	Tetrachlorsalicoin[5]	Furoin[6]	α-Pyridoin[7]
I	DL-DL	3 : 2	2,45	—	—	46	—	—
		1 : 1	2,04	5	46	46	84	200
		1 : 2	1,9	14	46	46	—	—
		1 : 4	0,98	—	—	—	—	—
		0 : 1	1,71	22	—	—	—	—
II	DL-DL	1 : 1	—	—	—	—	—	—
		1 : 2	—	—	—	—	—	—
		1 : 4	—	—	—	—	—	—
		0 : 1	—	—	—	—	—	—
Ohne Zusatz		—	—	—	—	—	—	—
Mesohämin (5 γ) .		—	—	—	—	—	—	—
I	L-L[1]	1 : 1	1,11	—	—	—	—	—
	L-L[2]	1 : 1	3,85	—	—	—	—	—
	L-DL[1]	1 : 1	1,28	—	—	—	—	—
	DL-L[1]	1 : 1	2,34	—	—	—	—	—
	DL-L[2]	1 : 1	3,29	—	—	—	—	—
	D-L[1]	1 : 1	1,18	—	—	—	—	—
	D-L[2]	1 : 1	3,16	—	—	—	—	—

[1] Aus γ-Methylester.

[2] Aus γ-Benzylester.

[3] 0,0434 mg p-Phenylendiamin in 4,8 cm³ Phosphatpuffer bei pH = 7,3 + + 0,2 cm³ Pyridin, aufgefüllt auf 6 cm³ unter Zugabe der obengenannten Fermentmodelle bzw. unsubstituierten Poly-phenylalaninglutaminsäuren.

[4] 10 mg L(D)-Adrenalin in 4,8 cm³ Phosphatpuffer bei pH = 7,3 + + 0,2 cm³ Pyridin, aufgefüllt auf 6 cm³ unter Zugabe der obengenannten Fermentmodelle bzw. unsubstituierten Polyphenylalanin-glutaminsäuren (Meßdauer 30 Min. extrapoliert auf 60 Min.).

[5] 5 mg Tetrachlorsalicoin (Meßdauer 30 Min. extrapoliert auf 60 Min.).

[6] 10 mg Furoin (Meßdauer 30 Min. extrapoliert auf 60 Min.).

[7] 10 mg Pyridoin (Meßdauer 6 Min. extrapoliert auf 60 Min.).

Einschließung die E_1-, E_2- und E_m-Potentiale erhöht werden, das heißt, daß das Substrat im Einschluß ein stärkeres Oxydationsmittel darstellt, und daß der Effekt mit einer gleichzeitigen Veränderung der pK-Werte verknüpft ist.

Damit im Einklang steht die höhere katalytische Wirksamkeit der Mesohämin-poly-phenylalanin-glutaminsäuren. Zwangsläufig muß die

phenylalanin-glutaminsäuren gegen verschiedene Substrate pH = 7,3 + 0,2 cm³ Pyridin)

Substrate									
p-Phenylendiamin[3]		L(D)-Adrenalin[4]		Tetrachlorsalicoin[5]		Furoin[6]		α-Pyridoin[7]	
O_2 mm³/Stdn.	Katal. Wirkung	O_2 mm³/Stdn.	Katal. Wirkung	O_2 mm³/Stdn.	Katal. Wirkung	O_2 mm³/Stdn.	Katal. Wirkung	O_2 mm³/Stdn.	Katal. Wirkung
51	—	—	—	48	2	—	—	—	—
57	52	132	86	66	20	110	26	1980	1780
61	47	102	56	66	20	—	—	—	—
62	—	—	—	—	—	—	—	—	—
68	46	82	—	70	—	—	—	—	—
40	35	218	174	104	58	—	—	1960	1760
45	31	—	—	—	—	—	—	—	—
50	?	—	—	—	—	—	—	—	—
52	30	—	—	—	—	—	—	—	—
15	—	44	—	40	—	84	—	190	—
35	20	210	166	72	32	132	48	1860	1670
58	—	140	—	—	—	—	—	—	—
58	—	140	—	—	—	—	—	—	—
—	—	130	—	—	—	—	—	—	—
55	—	130	—	—	—	—	—	—	—
55	—	120	—	—	—	—	—	—	—
62	—	122	—	—	—	—	—	—	—
58	—	134	—	—	—	—	—	—	—

Mesohämin-poly-DL-glutaminsäure den höchsten katalytischen Wert besitzen, weil sie beim Vergleich mit den copolymeren Peptiden die geringsten Wechselwirkungen mit dem Substrat eingeht, die sich als Katalysehemmungen zu erkennen geben.

In der 26. Mitteilung[21] konnten wir die Tatsache begründen, daß die Dehydrierungsgeschwindigkeit unserer Fermentmodelle auf additiven Effekten mit teils positiven, teils negativen Beiträgen beruht, welche auf Zwischenstoffwirkungen der Polypeptidkette mit der Wirkungsgruppe bzw. dem Substrat zurückzuführen sind[22]. Wir konnten mit Hilfe der Redoxtitration zeigen, daß die Mesohämin-IX-poly-DL-phenylalanin-glutaminsäure ein um 110 mV[21] gegenüber der Mesohämin-IX-diglutaminsäure[23] positiveres Redoxpotential besitzt, und daß diese

[21] *W. Lautsch, W. Broser* und *Kl. Becker*, Z. Elektrochem. **61**, 174 (1957).

[22] Vgl. Anm. 19, Kapitel III, S. 90.

[23] *W. Lautsch* und *W. Gehrmann* in Anm. 19, Abb. 19, S. 102. — *W. Lautsch, W. Gehrmann, R. Pasedag* und *Kl. Prater*, Chem. Ber. **90**, 470 (1957).

Potentialverschiebung auf Einschließungserscheinungen beruht, denn das Potential des Mesohämins erfährt sowohl durch den Zusatz von wirkungsgruppenfreier Poly-DL-phenylalanin-glutaminsäure, wie auch von γ-Dextrin eine Erhöhung (60 bis 20 mV). Da wir zeigen konnten, daß die Potentialerhöhung des Hämins-IX durch γ-Dextrin auf Einschließungsverbindungsbildung beruht — was sich sowohl auf Grund des Redoxverhaltens wie auch auf Grund von spektrophotometrischen Untersuchungen beweisen ließ —, steht nunmehr fest, daß auch die zwischenmolekularen Wechselbeziehungen der Polypeptidkette mit der Häminwirkungsgruppe auf Einschließungserscheinungen zurückzuführen sind. In diese Deutung fügt sich auch zwanglos die Tatsache ein, daß die Mesohämin-IX-polypeptide ein höheres Redoxpotential besitzen als die Mischung aus Wirkungsgruppe und Polypeptid. Somit geht in die Dehydrierungsgeschwindigkeit gemäß der *Nernst*schen Beziehung das Redoxpotential des Katalysators über die Konzentration der Oxydationsstufe ein.

2. *Endiole*[24]. Von den untersuchten Endiolen L-(D)Adrenalin, Tetrachlorsalicoin, Furoin und α-Pyridoin liegen Adrenalin[25] und α-Pyridoin (Stabilisierung durch H-Brücken)[26] ganz oder überwiegend als Endiole vor. Man wird deshalb erwarten können, daß durch Einschließungserscheinungen ausgelöste Polarisationseffekte, die zu einer Gleichgewichtsverschiebung in Richtung auf das Endiol führen und in einer Erhöhung der Dehydrierungsgeschwindigkeit in Erscheinung treten sollten, ausbleiben. Dies ist in der Tat der Fall, wie man Tabelle 8 entnimmt. Der Zusatz von Polyphenylalanin-glutaminsäuren im wechselnden Molverhältnis bewirkt keine Veränderung des O_2-Blindwertes, Mesohämin und die Mischung aus Mesohämin + Poly-DL-(phenylalanin-glutaminsäure) beschleunigen die Oxydation stark, mit steigendem Glutaminsäuregehalt im Polypeptid sinkt die Dehydrierungsgeschwindigkeit. Vorerst unerklärlich ist die Tatsache, daß die Mesohämin-poly-phenylalanin-glutaminsäuren jedoch die höchste sauerstoffübertragende Wirkung besitzen, wenn man nicht die Annahme macht, daß ein bestimmter Gehalt an Phenylalanineinheiten für elektronische Wechselwirkungen mit dem aromatischen Substrat von Bedeutung ist. Die optisch-aktiven Fermentmodelle zeigten keine sterische Spezifität beim Vergleich von L- und D-Adrenalin in Bestätigung früherer Ergebnisse[27]. Auch die diastereomeren Fermentmodelle zeigen keine wesentlicheren Unterschiede gegenüber der DL-Form. Wir konnten ferner keine ins Auge fallenden Unterschiede in der katalytischen Wirkung von Fermentmodellen feststellen,

[24] *H. von Euler*, „Reduktone". Stuttgart. 1950.
[25] Vgl. Anm. 24, S. 29.
[26] *H. R. Hensel*, Angew. Chem. **65**, 491 (1953).
[27] Vgl. Anm. 19, Abb. 21, S. 103.

die der alkalischen Verseifung der Methylester bzw. der HBr-Spaltung der Benzylester entstammen, was wiederum nicht überraschend ist, da durch die Einwirkung der verseifend wirkenden Agentien die ursprünglich vorhandene Strukturierung der Polypeptid*ester* vermutlich zerstört wird (vgl. α- und β-Konfiguration unserer Fermentmodelle[28]).

Tetrachlorsalicoin, dessen Diketon wir im Hinblick auf seine zwischenmolekularen Wechselbeziehungen zu Eiweißkörpern (Albumin, Globin) auf die Bildung von Einschlußsystemen[29] untersucht haben, erwies sich nur in Gegenwart von Pyridin als dehydrierbar. Bemerkenswert ist, daß die Mischung aus Mesohämin und Polypeptid die höchste Dehydrierungsgeschwindigkeit zeigte. Auch Furoin erwies sich nur in Gegenwart von Pyridin als dehydrierbar. Die molekular dispers gelöste Wirkungsgruppe war katalytisch am wirksamsten.

Pyridoin ist als durch H-Brücken stabilisiertes Endiol bereits ohne Pyridinzusatz dehydrierbar, ein Pyridinzusatz — nur diese Meßwerte sind in Tabelle 8 enthalten — bewirkte eine starke Erhöhung der Dehydrierungsgeschwindigkeit, die Mesohämin-poly-phenylalanin-glutaminsäure (Molverhältnis 1 : 1) war der wirksamste Katalysator, die sauerstoffübertragende Wirkung unterscheidet sich jedoch nur unwesentlich von der Mischung aus Wirkungsgruppe und Polypeptid.

Setzt man die Dehydrierungsgeschwindigkeit von α-Pyridoin durch die Mesohämin-poly-DL-(phenylalanin-glutaminsäure) (1 : 1) = 1, so ist die von Adrenalin 1,20, p-Phenylendiamin 1/40, Furoin und Tetrachlorsalicoin 1/60.

Wir haben eine Reihe weiterer α-Hydroxyketone im Hinblick auf ihr Dehydrierungsvermögen durch unsere Fermentmodelle geprüft, als nicht dehydrierbar erwiesen sich Benzoin, m,m′-Dichlor- und p,p′-Dijodbenzoin, o,o′-Dinitrobenzoin, p,p′-Diacetaminobenzoin, 2,2′-Dimethoxy- und 5,5′-Dibrombenzoin, Salicoin, Chinaldoin, Diphenylbenzoin und Lauroin.

IV. Tripeptidsynthesen

Von den benötigten Di- und Tripeptiden mit Phenylalanin und Glutaminsäure als Komponenten ist DL-Phenylalanyl-DL-phenylalanin bereits von *F. Fischer*[30] und *F. Wessely* und Mitarb.[31] nach der Azidmethode erhalten worden, wobei letzterer besonders auf die Kristallisationshemmung der DL-Formen hingewiesen hat. Es konnte aber auch nach der Anhydridmethode von *Boissonnas*[32] synthetisiert werden.

---

[28] Vgl. Anm. 19, Abb. 3, S. 88.

[29] Vgl. Anm. 19, Kapitel IV, S. 95. — *W. Lautsch, W. Bandel* und *W. Broser*, Z. Naturforsch. **11** b, 282 (1956).

[30] *E. Fischer*, Ber. dtsch. chem. Ges. **37**, 3062 (1904).

[31] *F. Wessely, K. Schlögl* und *G. Korger*, Mh. Chem. **82**, 671 (1951).

[32] *R. A. Boissonnas*, Helv. Chim. Acta **34**, 874 (1951).

DL-Phenylalanyl-DL-glutaminsäure wurde analog nach beiden Verfahren gewonnen. α-DL-Glutamyl-DL-phenylalanin ließ sich aus Cbo-DL-glutaminsäureanhydrid nach *Le Quesne* und *Young*[33] herstellen und vom γ-Peptid durch Fraktionierung mit Soda abtrennen. Cbo-α-DL-Glutamyl-DL-glutaminsäure-äthylester fiel in kristallisierter Form an, lieferte jedoch bei der Verseifung ein öliges Cbo-Dipeptid, aus dem α-DL-Glutamyl-DL-glutaminsäure erhalten wurde.

Auch DL-Phenylalanyl-DL-phenylalanyl-DL-glutaminsäure ist aus Cbo-DL-Phenylalanyl-DL-phenylalanin mit DL-Glutaminsäurediäthylester nur im amorphen Zustande zu erhalten. Die Umsetzung mit L-Glutaminsäuredibenzylester dagegen führte zum kristallisierten Hydrat der DL-Phenylalanyl-DL-phenylalanyl-L-glutaminsäure. DL-Glutamyl-DL-phenylalanyl-DL-phenylalanin wurde nach der Azidmethode als Hydrat kristallisiert erhalten. Phenylalanyl-glutamyl-phenylalanin und Glutamyl-glutamyl-phenylalanin wurden nach *Boissonnas* als DL-Formen nur im amorphen Zustand gewonnen.

Experimenteller Teil

I. Synthesen der Fermentmodelle und der unsubstituierten Polypeptide

1. *DL-Phenylalanin.* Aus Hippursäure über Azlacton nach *Erlenmeyer*[34]. Farblose Blättchen, Schmp. 273° (Zers.). Ausbeute 90 bis 100% d. Lit.

2. *D- und L-Phenylalanin.* Durch Racematspaltung des N-Formyl-DL-phenylalanin-brucinsalzes nach *W. Schoeller* und *E. Fischer*[35]. Ausbeute aus 50 g DL-Phenylalanin: 8 bis 10 g D-Phenylalanin, $[\alpha]_D^{20} = +35$ bis 36° (± 0,5°); 4 bis 6 g L-Phenylalanin, $[\alpha]_D^{20} = -34$ bis 34,5° (± 0,5°).

3. *DL-Glutaminsäure*[36]. Aus 75 g L-Glutaminsäure mit $Ba(OH)_2$ im Autoklaven bei 160 bis 170° wurden 40 bis 45 g DL-Glutaminsäure vom Schmp. 198° erhalten.

4. *L- und DL-Glutaminsäure-γ-methylester*[5]. Aus 37 g L- bzw. DL-Glutaminsäure in Methanol und Acetylchlorid 22 bis 24 g L-Glutaminsäure-γ-methylester, Schmp. 182° bzw. DL-Glutaminsäure-γ-methylester, Schmp. 170 bis 171°.

5. *L- und DL-Glutaminsäure-γ-benzylester.* Aus 15 g L-Glutaminsäure in Benzylalkohol mit Jodwasserstoffsäure 7,5 bis 8,5 g L-Glutaminsäure-γ-benzylester, Schmp. 174 bis 175°. Lit.: 169 bis 170°[5] und 174°[37].
DL-Glutaminsäure-γ-benzylester[3] wurde nach dem gleichen Verfahren hergestellt, Schmp. 172 bis 174°.

6. Nach dem Phosgenverfahren von *A. C. Farthing* und *R. J. Reynold*[3, 38] wurden folgende NCA dargestellt:

[33] *W. J. Le Quesne* und *G. T. Young*, J. Chem. Soc. London **1954**, 1950.
[34] *E. Erlenmeyer*, Org. Synth. **14**, 82.
[35] *E. Fischer* und *W. Schoeller*, Ann. Chem. **357**, 1 (1907).
[36] *E. Fischer*, Ann. Chem. **365**, 183 (1909).
[37] *E. R. Blout, P. Doty* und Mitarb., J. Amer. Chem. Soc. **78**, 941, 947, 955 (1956).

D-Phenylalanin-NCA, Schmp. 91 bis 92°, L-Phenylalanin-NCA, Schmp. 90 bis 91°, DL-Phenylalanin-NCA, Schmp. 127 bis 128°, L-Glutaminsäure-γ-methylester-NCA, Schmp. 98°, DL-Glutaminsäure-γ-methylester-NCA, Schmp. 70 bis 72°, L-Glutaminsäure-γ-benzylester-NCA, Schmp. 96 bis 97°, DL-Glutaminsäure-γ-benzylester-NCA, Schmp. 62 bis 63°.

7. *Mesoporphyrinhydrazid.* Aus Hämin[3, 39] über Protoporphyrin[40], Mesoporphyrin-IX-dimethylester und Umsetzung mit Hydrazin zum Mesoporphyrin-IX-dihydrazid[41]; Schmp. $> 300°$.

8. *Mesohämin*[40]. Mesohämin wurde aus dem Mesoporphyrin mit Eisen-II-acetat in Eisessig-Ameisensäure in Anwesenheit von Cl-Ionen gewonnen. Nach Umkristallisation aus wenig Eisessig-Ameisensäure zeigte das Produkt einen Eisengehalt von 8,31%; 8,26%. Ber.: 8,51% (vgl. exper. Teil I, 10).

9. *Synthese der Polyglutaminsäure-γ-methyl- bzw. -γ-benzylester, der Polyphenylalanin-glutaminsäure-γ-methyl- bzw. -γ-benzylester* sowie der entsprechenden *mesoporphyrin-substituierten Polypeptide (inaktive und aktive Formen)* (vgl. Anm. 3). Jeweils 1 g der NCA (bei den Copolymeren die Mischung der NCA in den Molverhältnissen 2 : 1, 1,5 : 1, 1 : 1, 0,5 : 1, 0,25 : 1, 0 : 1) wurde in 20 ccm Nitrobenzol (mit KOH gekocht, über P_2O_5 getrocknet, im Vak. destilliert) gelöst. Von einer Initiatorlösung Nitrobenzol zu Methanol = 95 : 5 wurden 0,5 ccm zugesetzt. Bei der Synthese der Fermentmodelle diente das Mesoporphyrindihydrazid, das im Molverhältnis 1 : 100 zugesetzt wurde (der Farbstoff muß zuerst in Nitrobenzol gelöst werden), als Initiator. Die Nitrobenzollösung der Anhydride wurde 4 bis 6 Tage bei 65 bis 70° belassen. Nach dieser Zeit entstand meistens eine Gallerte, in einigen Fällen eine hochviskose Lösung. Die auspolymerisierte Lösung wurde mit Petroläther versetzt, mehrfach dekantiert und der entstandene Niederschlag über Nacht unter Methanol aufbewahrt. Da das Nitrobenzol sehr hartnäckig am Polypeptid haftet, wurden die Polyester mit einem Benzol-Methanol-Gemisch extrahiert. Nach 30 bis 45 Min. waren die Substanzen im allgemeinen geruchlos. Sie wurden im Vak. oder bei 30 bis 35° getrocknet. Die mit einer Wirkungsgruppe substituierten Polypeptide sind stark lichtempfindlich, so daß es ratsam erschien, sie nur in Form der entsprechenden Mesohämin-polypeptidester aufzubewahren. Die Polypeptidester fallen mit sehr unterschiedlichen Ausbeuten an, Poly-γ-methylester mit 38 bis 90%, die Poly-γ-benzylester mit 46 bis 86%. Die schwankenden Ausbeuten erklären sich durch die verschieden starke Lösung niedermolekularer Anteile während der Behandlung mit Methanol.

10. *Herstellung der Mesohäminpolypeptidester.* Die Eiseneinführung findet bei 90° in einer Eisessiglösung mit Fe-II-acetat statt. Farbumschlag nach Braun. Die Lösung wurde 2 bis 3 Min. in gelindem Sieden gehalten und anschließend 1 bis 2 Stdn. bei Zimmertemp. aufbewahrt, wobei sie zu einer Gallerte erstarrte. Nach Verdünnen mit Wasser wurde filtriert bzw. zentrifugiert, bis zur negativen Rhodanidreaktion gewaschen und wie unter Nr. 9 weiterbehandelt.

11. *Verseifung der Polypeptid- bzw. Mesohäminpolypeptidmethylester.* 0,75 g der optisch-aktiven Polypeptidester wurden mit 1 bis 2 ccm Dioxan benetzt, mit einer Lösung von 0,75 g Kupfersulfat in 3 bis 5 ccm H_2O ver-

[38] *A. C. Farthing* und *R. J. W. Reynold*, Nature **165**, 647 (1950).

[39] Siehe bei *N. Nenki* und *J. Zaleski*, Z. physiol. Chem. **30**, 390 (1900).

[40] *H. Fischer* und *B. Pützer*, Z. physiol. Chem. **154**, 39 (1926).

[41] *H. Fischer, E. Haarer* und *F. Stadler*, Z. physiol. Chem. **241**, 209 (1936). — *H. Fischer*, Chemie des Pyrrols II. Leipzig. 1937.

setzt und nach Zugabe von 30 ccm 0,5 n NaOH 5 Stdn. bei 50° aufbewahrt. Nach Filtration vom entstandenen CuO und $Cu(OH)_2$ wurde die tiefblaue Lösung mit HCl schwach angesäuert und die ausgefallenen weißen bzw. braunen flockigen Niederschläge durch Zentrifugieren und Waschen von Cu^{++}- und H^+-Ionen befreit. Auf diese Weise wurden Modelle aus folgenden Komponenten gewonnen: L-L; D-L; L-DL; D-DL. Bei den inaktiven Substanzen unterblieb der Kupfersulfatzusatz; das Modell im Molverhältnis 1,5 : 1 wurde mit 1 n NaOH 7 Stdn. bei 50° behandelt. Höhere Molverhältnisse wurden nicht weiter verarbeitet, da z. B. bei dem H-(Phe-Glu)$_n$-OH 2 : 1 erst nach 8 Stdn. bei 90 bis 95° Lösung eintritt, während H-(Phe-Glu)$_n$-OH 3 : 1 einen beträchtlichen Rückstand hinterläßt. Die Verseifung der Methylester folgt mit 42 bis 95% Ausbeute; die unterschiedlichen Ausbeuten beruhen auf der durch Trocknung bedingten verschiedenen physikalischen Beschaffenheit der Polyester. Die Polypeptide sind löslich in Pyridin, Eisessig und Dimethylformamid.

Zur weiteren Reinigung wurden die Peptidsäuren in $NaHCO_3$ gelöst, 2 bis 4 Tage gegen dest. Wasser unter Verwendung einer Cellophanmembran dialysiert, mit verd. HCl gefällt, neutral zentrifugiert, getrocknet, 1 bis 2 Stdn. mit warmem Methanol, 1 bis 2 Stdn. mit Äther extrahiert und nochmals im Vak. getrocknet.

12. *Ermittlung der Verseifungsbedingungen des Poly-L-glutaminsäure-γ-methylesters* (OCH_3 ber.: 21,68%) mit 0,5 n NaOH in Anwesenheit von frisch gefälltem $Cu(OH)_2$. $2^1/_2$ bzw. $7^1/_2$ Stdn. bei 20°, gef.: OCH_3 16,15% bzw. 0,1%; $2^1/_2$ bzw. 5 Stdn. bei 50°, gef.: OCH_3 8,35% bzw. 0,5%.

	$+\alpha$	$+[\alpha]_D^{20}$	Mittelwert
L-H-Glu-OH (nicht mit HBr gekocht)	0,640	30,05	+ 30,05°
	0,640	30,05	
L-H-Glu-OH (mit HBr gekocht)	0,560	26,3	
	0,586	27	+ 27,3°
	0,598	28,1	
H-(L-Glu)$_n$-OH ($7^1/_2$ Stdn. 20° ohne Cu)	0,618	25,4	
	0,593	24,4	+ 25°
	0,612	25,3	
H-(L-Glu)$_n$-OH ($7^1/_2$ Stdn. 20° mit Cu)	0,610	25,2	
	0,607	25,1	+ 25,4°
	0,629	25,9	
H-(L-Glu)$_n$-OH (5 Stdn. 50° ohne Cu)	0,555	22,9	
	0,570	23,6	+ 22,9°
	0,540	22,3	
H-(L-Glu)$_n$-OH (5 Stdn. 50° mit Cu)	0,650	26,8	
	0,647	26,7	+ 26,7°
	0,643	26,6	
H-(L-Glu)$_n$-OH (5 Stdn. 70° mit Cu)	0,446	18,4	
	0,510	21,0	+ 19,6°
	0,470	19,4	

Zur Bestimmung von $[\alpha]_D^{20}$ wurden jeweils 3 Proben $7^1/_2$ Stdn. bei 20° mit und ohne Kupfersulfatzusatz, 5 Stdn. bei 50° mit und ohne Kupfersulfatzusatz, 5 Stdn. bei 70° mit Kupfersulfatzusatz verseift. Jeweils 266 mg der erhaltenen H-(L-Glu)$_n$-OH wurden mit 10 ccm HBr (48%ig) 6 Stdn. auf dem Drahtnetz hydrolysiert, mit Wasser auf 25 ccm aufgefüllt und im 2-dm-Rohr gemessen. (Siehe S. 448.)

Die Ansätze ergaben 85 bis 96% Ausbeute, die Proben 5 Stdn. 50° und $7^1/_2$ Stdn. 20° hatten 96% freie Carboxylgruppen (titriert gegen Phenolphthalein).

13. *Hydrazinverfahren.* a) 1,8 g Poly-L-glutaminsäure-γ-methylester wurden 2 Stdn. auf dem Wasserbad bei 60 bis 70° mit Hydrazinhydrat behandelt. Nach Entfernung des Hydrazins im Vak. und Waschen mit Äther verblieben 1,6 g (80% d. Th.).

$(C_5H_9O_2N_3)_n$ (143,15).

Ber.	C 41,95,		H 6,34,		N 29,36,		OCH_3	—
Gef.	C 39,15,	39,00,	H 6,45,	6,61,	N 27,75,	27,55,	OCH_3	0,85, 0,84.

b) 2,74 g L-Glutaminsäure-γ-methylester-NCA wurden in 14 ccm Dioxan polymerisiert (Methanol als Initiator) und zu der auspolymerisierten Lösung 10 ccm Hydrazinhydrat hinzugesetzt. Nach 2 Stdn. bei 50 bis 60° wurde mit Äther gefällt, gewaschen und über H_2SO_4 im Vak. getrocknet. Man erhält eine fast vollständige Umwandlung in das Hydrazid.

$(C_5H_9O_2N_3)_n$ (143,15).

Ber.	C 41,95,		H 6,34,		N 29,36,		OCH_3	—
Gef.	C 38,65,	38,40,	H 6,76,	6,86,	N 29,15,	28,85,	OCH_3	0,24, 0,24.

c) In einem dritten Versuch wurde der isolierte Poly-DL-phenylalanin-DL-glutaminsäure-γ-methylester, wie unter 14 a beschrieben, in das Hydrazid übergeführt.

$(C_{14}H_{18}O_3N_4)_n$ $(290,32)_n$.

Ber.	C 57,92,	H 6,25,	N 19,30,		OCH_3	—
Gef.	C 54,65,	H 6,42,	H 16,95,	17,10,	OCH_3	0,35, 0,36.

Das unter 13 a hergestellte Poly-L-glutaminsäure-γ-hydrazid wurde mit 7 n HCl 20 Min. bei 85° hydrolysiert. Nach kurzer Zeit beginnt die Ausscheidung der Poly-L-glutaminsäure (65% d. Th.). Titration gegen Phenolphthalein ergab 96% freie Carboxylgruppen. Das Produkt zeigt im *Kofler* einen scharfen Schmp. von 244 bis 246°. Die aus dem Methylester mit 0,5 n NaOH + $Cu(OH)_2$ hergestellte Poly-L-glutaminsäure hat im *Kofler* einen Schmp. von 246 bis 249°.

Versuche, die Hydrazinmethode auf die Mesoporphyrin- bzw. Mesohämin-polypeptide anzuwenden, waren erfolglos.

14. *Verseifung der Polypeptidbenzylester mit HBr-Eisessig.*

a) 266 mg L-Glutaminsäure in 10 ccm Wasser gelöst, 10 ccm 48% HBr, 2 ccm HBr-Eisessig zugefügt und mit Wasser auf 25 ccm aufgefüllt. $[\alpha]_D^{20} = 29,3°$.

b) 373 mg L-Glutaminsäure-γ-benzylester (dies entspricht 266 mg L-Glutaminsäure) werden wie unter a behandelt. $[\alpha]_D^{20} = 23,45°$.

c) 373 mg L-Glutaminsäure-γ-benzylester werden 45 Min. mit 2 ccm HBr-Eisessig bei 50° behandelt, wie unter a mit HBr und Wasser auf 25 ccm

aufgefüllt. Die Lösung war durch feine Öltröpfchen von Benzylbromid getrübt, welche mit Äther ausgeschüttelt wurden. Die Drehung ergab bei 3 Proben einen mittleren Wert von $[\alpha]_D^{20} = 28{,}4°$.

d) 250 mg Poly-L-glutaminsäure-γ-benzylester 45 Min. bei 50° mit HBr-Eisessig behandelt (vollständige Lösung), mit Äther die Polysäure ausgefällt, filtriert, mit Äther gewaschen und aus $NaHCO_3$-HCl umgefällt. Nach dem Trocknen verbleiben 116,5 mg (80% d. Th.). Zur Bestimmung der Drehung wurde mit 10 ccm HBr 6 Stdn. gekocht: $[\alpha]_D^{20} = 26{,}2°$. Dies entspricht einem Drehungsabfall von 0,9°, wenn man den Abfall der Drehung von $[\alpha]_D^{20} = 30°$ auf $[\alpha]_D^{20} = 27{,}1°$ beim 6stünd. Kochen mit 48%iger HBr berücksichtigt. Bei der Poly-L-glutaminsäure konnten 94% freie Carboxylgruppen nachgewiesen werden.

Bei Mesoporphyrinpolypeptiden wird der Farbstoff durch HBr-Eisessig abgespalten, bei Mesohäminpolypeptiden dagegen wird das Fe aus dem Komplex teilweise entfernt, und es treten im Spektrum die 4 Porphyrinbanden bei 500, 530, 565 und 624 mμ auf. Erneute Eiseneinführung ergibt wieder das Mesohäminpolypeptid (Hämochromogenspektrum).

Nach der HBr-Eisessigmethode wurden Poly-(phenylalanin-glutaminsäure) und Mesohämin-poly-(phenylalanin-glutaminsäure) aus den Kombinationen L-L, D-L und DL-L hergestellt.

15. *HBr-Nitrobenzol-Verfahren.* Der Poly-L-glutaminsäure-γ-benzylester wurde in Nitrobenzol gelöst bzw. aufgeschlämmt und bei 60 bis 70° 2 Stdn. HBr durchgeleitet — da bei copolymeren Polypeptidestern Lösungsschwierigkeiten eintraten, wurde der Ester nicht isoliert, sondern in die auspolymerisierte Lösung direkt HBr eingeleitet —, mit Äther-Petroläther gefällt, zentrifugiert, das Nitrobenzol entfernt und 2mal aus $NaHCO_3$-HCl umgefällt. Die Poly-L-glutaminsäure (51% d. Th.) hat 94% freie Carboxylgruppen und zeigt nach Hydrolyse mit HBr $[\alpha]_D^{20} = 26{,}2°$.

16. *Bestimmung des Eisengehaltes der Mesohäminpolypeptide* erfolgte durch Aufnahme der Hämochromogenspektren und Vergleich mit dem monomeren Mesohämin (Substanzen jeweils in 7,5 ccm Phosphatpuffer pH = 7,3 + 2,5 ccm Pyridin gelöst und mit Natriumdithionit reduziert). Es wurden jeweils zwei Eisenbestimmungen durchgeführt und in einigen Fällen die erhaltenen Werte durch die kolorimetrische Eisenbestimmung überprüft (*Lange*-Kolorimeter, Modell VI, Grünfilter, Schichtdicke der Küvette 2,997 cm).

Spektrophotometrische Fe-Bestimmung [Beispiel: Mesohämin-poly-DL-(phenylalanin-glutaminsäure) (1 : 4), vgl. Tabelle 3].

Mesohämin-Einwaage: 0,3 mg/10 ccm.

Fermentmodell-Einwaage: 3,03 mg/10 ccm; $d = 0{,}5$ cm.

$$E = \varepsilon \cdot c \cdot d, \qquad \varepsilon = \frac{E}{c \cdot d}, \qquad E_{518} = 0{,}266 \text{ für Peptid},$$

$$\varepsilon_{518} = \frac{0{,}423}{0{,}46 \cdot 0{,}5} \cdot 10^5 = 1{,}84 \cdot 10^5; \qquad E_{547} = 0{,}370 \text{ für Peptid},$$

$$\varepsilon_{547} = \frac{0{,}681}{0{,}46 \cdot 0{,}5} \cdot 10^5 = 2{,}96 \cdot 10^5,$$

$$\left.\begin{aligned} c_{518} &= \frac{0{,}266}{1{,}84 \cdot 0{,}5} \cdot 10^{-5} = 0{,}289 \cdot 10^{-5} \\ c_{547} &= \frac{0{,}370}{2{,}96 \cdot 0{,}5} \cdot 10^{-5} = 0{,}250 \cdot 10^{-5} \end{aligned}\right\} = 0{,}269 \cdot 10^{-5},$$

$$c = 2{,}69 \cdot 56 \cdot 10^{-6} = 151 \cdot 10^{-6} \text{ mg Fe/l},$$

$$0{,}303 \text{ g Peptid} = 0{,}151 \text{ mg Fe},$$

$$1 \text{ mg Peptid} = 4{,}98\ \gamma \text{ Fe}.$$

Zur *kolorimetrischen Bestimmung* wurden 25 mg der Substanz in 0,25 ccm konz. H_2SO_4 und 1 ccm H_2O_2 zerstört, zur Entfernung des H_2O_2 10 Min. erhitzt, mit Aqua dest. verdünnt und gegen Phenolphthalein neutralisiert. Nach Zugabe von 2 ccm einer 2%igen Na-Acetatlösung und 2 ccm einer Dithionitlösung (200 mg in 40 ccm 2%iger Natriumacetatlösung) sowie 1 ccm α,α'-Dipyridyllösung (250 mg in 50 ccm H_2O) erfolgte nach 30 Min. die Bestimmung der Absorption. Als Vergleich diente eine ebenso behandelte Lösung ohne Modellsubstanz. Die Eichkurve wurde mit *Mohr*schem Salz hergestellt.

Der Fe-Gehalt der Fermentmodelle ist in Tabelle 3 wiedergegeben.

17. Auf eine Wiedergabe der *Spektren* wird in dieser Arbeit verzichtet, da diese bereits in [3] mit einer ausführlichen Diskussion erfolgte. Die Lage der charakteristischen Hämochromogenbanden bei 518 und 547 mμ wurde bei den Eisenbestimmungen ermittelt.

18. *Synthese der Mesohämin-poly-L-tyrosin-L-glutaminsäure* 1 : 1, des unsubstituierten Peptides und des Poly-L-tyrosins.

O-Acetyl-L-tyrosin wurde aus dem L-Tyrosin (Ausbeute 54% d. Th.) erhalten, Schmp. 213 bis 215° (Lit.: 54% d. Th., Schmp. 213 bis 215°).

Durch Phosgenisierung des O-Acetyl-L-tyrosins in Dioxan war das O-Acetyl-L-tyrosin-NCA mit 77% d. Th., Schmp. 120 bis 124° erhältlich. Lit.: 90% d. Th., Schmp. 122 bis 123°. *J. L. Bailey*[42] gibt 120° an.

O-Acetyl-L-tyrosin-NCA, O-Acetyl-L-tyrosin-NCA + L-Glutaminsäure-γ-methylester-NCA 1 : 1 (und mit Zusatz von Mesohämindihydrazid 1 : 100) wurden, wie unter 10 beschrieben, in Nitrobenzol polykondensiert und die entstandenen hochviskosen Lösungen wie üblich aufgearbeitet. Die Polypeptide sind schwach gelbliche Pulver, Ausbeuten:

Poly-(O-acetyl-L-tyrosin): 67% (Lit.: 88%),

Poly-(O-acetyl-L-tyrosin-L-glutaminsäure-γ-methylester) 62,5%,

Mesoporphyrin-poly-(O-acetyl-L-tyrosin-L-glutaminsäure-γ-methylester) 57,5%.

Die Eiseneinführung erfolgte wie üblich und die Polypeptide wurden dann 5 Stdn. bei 50° + $Cu(OH)_2$ verseift: H-(L-Tyr-L-Glu)$_n$-OH nach Dialyse und Extraktion mit Methanol (Ausbeute von 64% d. Th.). $[\alpha]_D^{20} = -38°$ (1 dm, $c = 1$), Mesohämin-H-(L-Tyr-L-Glu)$_n$-OH 67% d. Th. (braunes Pulver).

Das Poly-(O-acetyl-L-tyrosin) wurde 45 Min. mit 0,5 n NaOH bei 20° verseift, da nach 15 Min. ein großer Teil noch ungelöst war. Schwach gelbliches Pulver, 77% d. Th. (Lit.: 76% d. Th.).

$[\alpha]_D^{20} = 17{,}2°$ ($\alpha = 0{,}32°$, 1 dm, $c = 0{,}928$ in n NaOH), Drehung identisch mit [43].

Ferner wurde das O-Acetyl-L-tyrosin 5 Stdn. bei 50° + $Cu(OH)_2$ verseift, um festzustellen, ob eine Drehungsdifferenz eintritt:

$[\alpha]_D^{20} = 16{,}7°$ ($\alpha = 0{,}31°$, 1 dm, $c = 0{,}928$ in n NaOH).

---

[42] *J. L. Bailey*, J. Chem. Soc. London **1950**, 3461.

[43] *K. Schlögl, F. Wessely* und *E. Wawersich*, Mh. Chem. **84**, 705 (1953).

II. Endgruppen und Aminosäuresequenzen

1. *DNP-Verfahren*

a) *DNP-Polypeptide.* 0,075 g der H-(DL-Phe-DL-Glu)$_n$-OH im Molverhältnis 2 : 1, 1 : 1, 0,5 : 1 und der Mesohämin-H-(DL-Phe-DL-Glu)$_n$-OH 1 : 1 und 0,5 : 1 wurden in 4 ccm Wasser + 0,1 g $NaHCO_3$ und 1,5 ccm Dimethylformamid gelöst und 0,1 g DNFB in 1,5 ccm Alkohol zugesetzt. Nach 6 Stdn. auf der Schüttelmaschine wurde mehrfach ausgeäthert und auf pH = 4 angesäuert; die ausgefallenen DNP-Polypeptide wurden dann 3 bis 4 Stdn. mit Äther zur Entfernung von überschüssigem DNFB und Dinitrophenol extrahiert, mit Essigsäure auf pH = 4 angesäuert und zentrifugiert. Ausbeute 0,035 bis 0,055 g. Die DNP-Polypeptide der unsubstituierten Modelle stellen gelb gefärbte Pulver dar, die bei 225 bis 230° *(Kofler)* erweichen.

b) *DNP-DL-Phenylalanin.* Das DNP-Phe-OH wurde mit 45,5% d. Th. erhalten. Schmp. 207 bis 208°. Lit.: [44] Schmp. 204 bis 206°.

c) *DNP-DL-Glutaminsäure.* Die DNP-DL-Glutaminsäure wurde nach zweimaligem Umfällen aus Äther-Petroläther und Umkristallisation aus Äther-Benzol mit einem Schmp. 155 bis 159° *(Kofler)* erhalten. (Nach *F. Green*[44] Schmp. 155 bis 162°, nach *K. R. Rao* und *H. A. Sober*[45] Schmp. 148 bis 149°).

d) *DNP-L-Glutaminsäure.* Nach *A. L. Levy* und *D. Chung*[46] bzw. *S. G. Waley*[47] in 68%iger Ausbeute. Der Schmp. unseres Präparats lag jedoch bei 112 bis 114° und konnte durch weitere Reinigung nicht verändert werden (nach *A. L. Levy* Schmp. 134 bis 136°, nach *S. G. Waley* Schmp. 93,5 bis 94,5°). Es hat den gleichen R_F-Wert wie der DL-Körper.

e) *Hydrolyse der DNP-Verbindungen.* 1,5 mg der DNP-Aminosäure bzw. 4 bis 6 mg der DNP-Polypeptide wurden mit 0,5 ccm HBr (48%ig) 24 Stdn. bei 100° der Hydrolyse im geschlossenen Rohr unterworfen. Nach Verdünnung auf 1 ccm wurde mehrfach mit Äther extrahiert und die Ätherlösung auf mit Phthalatpuffer pH = 6 getränktem Schleicher- und Schüll-Papier 2043 bm chromatographiert. Als Lösungsmittel diente tertiärer Amylalkohol, der 8 Stdn. mit Phthalatpuffer geschüttelt wurde. Laufzeit 14 bis 16 Stdn. (absteigend).

2. *Hydrazinolyse (C-endständige Aminosäuren)*

10 mg des Poly-DL-(phenylalanin-glutaminsäure-γ-methylesters) im Molverhältnis 2 : 1, 1 : 1, 0,5 : 1, 0 : 1, 1 : 1 und 4 mg Phenylalanin und Glutaminsäure wurden 12 Stdn. bei 100°, 24 Stdn. bei 100° und 12 Stdn. bei 150° im geschlossenen Rohr mit 1 ccm Hydrazinhydrat behandelt. Bis auf eine leichte Trübung des Modelles 2 : 1 waren alle Proben klar gelöst. Nach Entfernung des Hydrazins im Vak. über Schwefelsäure wurde mit 1 ccm Wasser aufgenommen, mit 4 Tropfen Benzaldehyd erwärmt, 12 Stdn. stehen gelassen, filtriert, ausgeäthert, die wäßr. Lösung auf 0,5 ccm eingedampft und chromatographiert: 1. Schleicher und Schüll 2043 bm acetyliert, Butanol : Eisessig : H_2O = 4 : 1 : 1; 11 bis 12 Stdn. Laufzeit (absteigend). 2. Schleicher und Schüll 2043 bm Methyläthylketon : Pyridin : Wasser = 4 : 2 : 2; 5 Stdn. Laufzeit (absteigend).

[44] *F. Ch. Green*, Analyt. Chemistry **24**, 726 (1952).
[45] *K. R. Rao* und *H. A. Sober*, J. Amer. Chem. Soc. **76**, 1328 (1954).
[46] *A. L. Levy* und *D. Chung*, J. Amer. Chem. Soc. **77**, 2899 (1955).
[47] *S. G. Waley*, J. Chem. Soc. London **1955**, 517.

3. *Partialhydrolyse*

a) *Peptide.* 3 mg der Peptide wurden mit 2 ccm HCl konz. im geschlossenen Rohr bei 50° hydrolysiert und nach 2, 4 und 6 Tagen je 0,5 ccm abgenommen. Nach Entfernung der HCl über P_2O_5/KOH im Vak. wurde mit 0,25 ccm Wasser aufgenommen, filtriert und chromatographiert.

b) *Polypeptide.* 10 mg der Polypeptide wurden 0,1 n NaOH gelöst (Modell 2 : 1 in 0,2 ccm; Modell 1 : 1 in 0,3 ccm; pH = 7 bis 8). Nach Zugabe von 2 ccm HCl konz. bzw. 2 ccm 9%iger HCl wurde bei 37° und 50° bzw. bei 100° hydrolysiert und wie unter a Proben entnommen und chromatographiert. Schleicher und Schüll 2043 bm Methyläthylketon : Pyridin : Wasser 4 : 2 : 2; Laufzeit 4 bis 5 Stdn. (absteigend). Methyläthylketon der Fa. Riedel de Haen, Sdp. 79,5 bis 81,5°; Pyridin über KOH gekocht, Sdp. 115,5°.

III. Messung der katalytischen Eigenschaften

a) *Substrate: Tetrachlorsalicoin und Derivate*

1. *Zn-Staub-Eisessig-Reduktion.* 1,9 g Tetrachlorsalicyl wurden in Eisessig gelöst, in der Siedehitze ein Überschuß Zn-Staub zugesetzt und 5 Min. schwach erhitzt, die fast entfärbte Lösung vom Zink abfiltriert und in Wasser gegossen; weißer, zunächst klebriger Niederschlag, der in der Kälte fest wurde. Nach Filtrieren und Trocknen erhielt man durch zweimaliges Umkristallisieren aus Benzol-Ligroin 1,2 g (63% d. Th.), Schmp. 154 bis 156°; 156 bis 158° *(Kofler).*

2. *Hydrierung mit PtO_2 in Eisessig.* 800 mg Tetrachlorsalicil wurden in 50 ccm Eisessig bei 65 bis 75° mit PtO_2 als Katalysator hydriert. Nach 2 Stdn. waren 50 ccm H_2 (theor.) verbraucht. Die vom Katalysator abfiltrierte Lösung wurde in ausgekochtes Wasser gegeben und der in der Kälte festwerdende Niederschlag aus Ligroin umkristallisiert. 410 mg (51% d. Th.), Schmp. 155 bis 157°.

3. *Hydrierung mit Pd.* 3 g Tetrachlorsalicil in 250 ccm Eisessig, 150 ccm Dioxan wurden mit Pd als Katalysator hydriert. Nachdem die Lösung annähernd entfärbt war, wurde wie unter 1 aufgearbeitet. 2,1 g (68% d. Th.), Schmp. 154 bis 156°.

$C_{14}H_8O_4Cl_4$ (382,03). Ber. Cl 37,13. Gef. Cl 37,66, 37,76.

4. *Osazon.* Tetrachlorsalicil bzw. -salicoin wurden in Eisessig-Dioxan gelöst, mit Phenylhydrazin versetzt und einige Minuten erhitzt. Beim Abkühlen gelbe Kristalle, die zweimal aus Dioxan umkristallisiert wurden.

Osazon aus Tetrachlorsalicil, Schmp. 264 bis 266° *(Kofler),*

Osazon aus Tetrachlorsalicoin, Schmp. 263 bis 266° *(Kofler),* keine Schmp.-Depression der Mischung.

$C_{26}H_{18}O_2N_4Cl_4$ (560,264). Ber. Cl 25,32. Gef. Cl 25,70, 25,82.

5. *Acetate.* a) Tetrachlorsalicil wurde in Dioxan + Pyridin mit Acetanhydrid versetzt und 20 bis 30 Min. auf dem Wasserbad erhitzt. Nach Verdünnen mit Wasser weißer, klebriger Niederschlag, der nach einigen Stdn. bei — 5° fest wurde. Aus Alkohol Schmp. 152 bis 154° (Lit.: 152 bis 153°).

b) Analog wurde das Tetrachlorsalicoin behandelt. Das Triacetat kristallisiert aus Alkohol in kleinen Stäbchen vom Schmp. 176 bis 178°.

$C_{20}H_{14}O_7Cl_4$ (508,14). Ber. Cl 27,91. Gef. Cl 27,51, 27,25.

b) *Messungen*

Die Messung des Sauerstoffverbrauches wurde in der *Warburg*-Apparatur bei 20° C durchgeführt. Jedes Gefäß enthielt immer 6 ccm: 4,8 ccm Phosphatpuffer pH = 7,3, 1 ccm Lösung der Modellsubstanzen und 0,2 ccm Pyridin.

Die Substrate wurden wie folgt zugesetzt: p-Phenylendiamin, 4,8 ccm einer Lösung von 0,4527 g in 50 ccm Puffer,

10 mg L-(D)-Adrenalin (fest),

5 mg Tetrachlorsalicoin in 0,2 ccm Pyridin,

10 mg Furoin in 0,2 ccm, 10 mg Pyridin in 0,2 ccm Pyridin.

Von den übrigen Benzoinderivaten 10 mg in 0,2 ccm Pyridin.

IV. Synthese der Di- und Tripeptide

1. *DL-Phenylalanyl-DL-phenylalanin*

a) *Nach F. Wessely*[31] *mit Hilfe der Azidmethode.* Phenylalaninäthylesterhydrochlorid: 78 bis 87% d. Th., umkristallisiert aus Essigester, Schmp. 126 bis 128° (Lit.: 127°).

N-Cbo-DL-Phenylalaninäthylester: 80 bis 84% d. Th., Schmp. 77 bis 80°; Lit.: 74% d. Th., Schmp. 77 bis 79° *(Kofler)*.

N-Cbo-DL-Phenylalaninhydrazid: 88 bis 92% d. Th., Schmp. 135 bis 137°; Lit.: 92% d. Th., Schmp. 136 bis 138° *(Kofler)*.

N-Cbo-DL-Phenylalanyl-DL-phenylalaninäthylester:

84 bis 90% d. Th., Schmelzbereich 84 bis 93°; mit 82% d. Th. kein ausgeprägter Schmp. nach (Lit.-Angabe).

N-Cbo-DL-Phenylalanyl-DL-phenylalanin: 80% d. Th., Schmp. 135 bis 138°; 80% d. Th., Schmp. 138 bis 140° *(Kofler)*.

DL-Phenylalanyl-DL-phenylalanin. 5,51 g Cbo-DL-Phenylalanyl-DL-phenylalanin wurden mit 16,5 g HBr-Eisessig (36%ig) versetzt und 20 Min. bei Zimmertemp. geschüttelt. Nach Zusatz von 250 ccm Äther erhielt man ein Öl, das bald erstarrte. Abgesaugt mit Äther, Aceton und Essigester gewaschen, verblieben 4,42 g (91% d. Th.) Hydrobromid, Schmp. 213 bis 218°. Durch erneutes Lösen in Alkohol und wenig Essigester kristallisierte das Hydrobromid mit einem Schmp. von 216 bis 218° aus (Lit.: 218 bis 220°). Es verblieben 4 g (82,5% d. Th.).

4 g des Hydrobromids wurden in wenig Wasser gelöst und mit einer gesättigten Na-Acetatlösung versetzt, wobei sofort das freie DL-Phenylalanyl-DL-phenylalanin in kleinen Nädelchen ausfiel. 2,64 g (83% d. Th.). Schmp. 283 bis 286° *(Kofler)* (Lit.: 283 bis 285°).

b) *Anhydridmethode nach Boissonnas.* 1,196 g Cbo-DL-Phenylalanin wurden in 10 ccm Dioxan gelöst, 1 ccm Tri-n-butylamin, 0,4 ccm Chlorameisensäure-äthylester hinzugefügt und mit einer Lösung von 1,207 g DL-Phenylalanin-äthylesterhydrochlorid (0,0052 Mol) in 10 ccm Dioxan + 1,15 ccm Tri-n-butylamin nach 10 Min. bei 5 bis 10° vereinigt (CO_2-Entwicklung). Nach 1 Std. bei 5 bis 10° und 1 Std. bei Zimmertemp. wurde das Dioxan bei 40° im Vak. abgezogen, das entstandene Öl in Essigester aufgenommen, mit 1 n HCl, H_2O, einer 1%igen $NaHCO_3$-Lösung und H_2O geschüttelt und der Essigester im Vak. entfernt. Das schwach gelbliche Öl wurde aus Essigester umkristallisiert. 1,39 g, 74% d. Th., Schmp. 84 bis 93°.

Verseifung und Abspaltung der Cbo-Gruppe führte zum DL-Phenylalanyl-DL-phenylalanin vom angegebenen Schmp.

Die *Boissonnas*sche Methode im wäßr. Medium verlief nur mit 30,5% Ausbeute. Das entstandene Cbo-DL-Phenylalanyl-DL-phenylalanin war

schwierig von den Ausgangssubstanzen zu trennen und zeigte nur einen Schmp. von 112 bis 114°. Entfernung der Cbo-Gruppe mit HBr-Eisessig lieferte jedoch auch hier das Dipeptid vom Schmp. 283 bis 286°.

2. *α-DL-Glutamyl-DL-phenylalanin*[33, 48]

a) *Cbo-DL-Glutaminsäure.* Aus 13 g DL-Glutaminsäure wurden 18 g (72,5% d. Th.) Cbo-DL-Glutaminsäure erhalten, das nach zweimaligem Umkristallisieren aus Essigester einen Schmp. von 121 bis 123° zeigte (Lit.: 122 bis 124°), bei weiteren Ansätzen betrug die Ausbeute bis zu 89,5%.

b) *Cbo-Glutaminsäureanhydrid.* 18 g Cbo-DL-Glutaminsäure wurden mit 50 ccm Acetanhydrid gelöst und 5 Min. auf dem Wasserbad erwärmt. Nach Entfernung des Acetanhydrids im Vak. bei 60 bis 65° hinterblieb ein weißer Rückstand, der einige Tage über KOH und P_2O_5 im Vak. getrocknet wurde. Umkristallisation aus Chloroform ergab 15 g (89,5% d. Th., bei weiteren Ansätzen bis 95% d. Th.), Schmp. 109°.

$C_{13}H_{13}O_5N$ (263,24). Ber. C 59,31, H 4,98, N 5,32.
Gef. C 58,85, 58,90, H 4,08, 4,83, N 5,30, 5,15.

c) *Cbo-α-DL-Glutamyl-DL-phenylalaninäthylester.* 14 g Phenylalaninäthylesterhydrochlorid wurden in 100 ccm H_2O + 12,6 g $NaHCO_3$ gelöst, mit 100 ccm Essigester überschichtet, 15 g Cbo-DL-Glutaminsäureanhydrid in 100 ccm Essigester anteilweise zugesetzt und 6 Stdn. gerührt. Nach 24 Stdn. wurde die wäßr. Phase angesäuert, ausgeestert und die vereinigten Essigesterauszüge mit einer Sodalösung (4 Portionen, die je 0,6 g enthielten) extrahiert. Anschließend wurde mit einer 5%igen Sodalösung extrahiert, aus der sich nach Ansäuern mit 2 n HCl ein Öl abschied, das nach einiger Zeit erstarrte. Umkristallisation aus Essigester ergab 7,1 g (27,4% d. Th.) Cbo-α-DL-Glutamyl-DL-phenylalaninäthylester. Kleine Nadeln vom Schmp. 126 bis 129°. Durch weiteres Umkristallisieren stieg der Schmp. auf 131 bis 133°. Bei weiteren Ansätzen konnte die Ausbeute bis zu 44% d. Th. erhöht werden.

$C_{24}H_{28}O_7N_2$ (456,48). Ber. C 63,14, H 6,18, N 6,14.
Gef. C 63,55, 63,70, H 6,56, 6,41, N 6,05, 5,85.

d) *Cbo-α-DL-Glutamyl-DL-phenylalanin.* 7,1 g des Esters wurden mit 40 ccm 1 n NaOH 1 Std. bei Zimmertemp. verseift (bereits nach kurzer Zeit geht der Ester in Lösung). Mit 2 n HCl wurde die freie Säure vorsichtig gefällt, wobei sich schmierige Kristalle abschieden. Der Niederschlag wurde in heißem Essigester gelöst und mit Petroläther bis zur beginnenden Trübung versetzt. Nach 24 Stdn. bei 0° und erneuter Petrolätherzugabe schieden sich 4,7 g (71% d. Th.) vom Schmp. 140 bis 148° ab. Durch Umkristallisation aus Wasser stieg der Schmp. auf 152 bis 154°; Schmp. *(Kofler)*: 153 bis 155°, unlöslich in Benzol, CCl_4, $CHCl_3$, schwerlöslich in Essigester.

$C_{22}H_{24}O_7N_2$ (428,43). Ber. C 61,67, H 5,65, N 6,54.
Gef. C 61,55, 61,30, H 5,55, 5,53, N 6,40, 6,30.

e) *α-DL-Glutamyl-DL-phenylalanin.* 8,5 g des Cbo-Derivates wurden in 20 ccm Wasser, 24 ccm Eisessig und 300 ccm Methanol mit Pd als Katalysator hydriert (nach einigen Stunden bereits Abscheidung weißer Kristalle). Nach zirka 48 Stdn. wurde durch Zusatz von Wasser das Peptid in Lösung gebracht,

[48] *J. S. Fruton* und *M. Bergmann*, J. Biol. Chem. **127**, 627 (1939).

vom Katalysator abfiltriert, das Lösungsmittel im Vak. abgezogen und 3 g Dipeptid erhalten. Aus der Mutterlauge konnten nach weiterem Einengen und Alkoholzusatz noch 1,4 g gewonnen werden (insgesamt 75,5% d. Th.). Aus Wasser umkristallisiert, zeigt die Substanz einen Schmp. von 178 bis 180° *(Kofler)*.

$C_{14}H_{18}O_5N_2$ (294,30). Ber. C 57,13 H 6,17 N 9,52
Gef. C 57,00, 57,15 H 6,07, 6,00 N 9,55, 9,50

3. DL-Phenylalanyl-DL-glutaminsäure

a) *Cbo-DL-Phenylalanyl-DL-glutaminsäurediäthylester (Azidmethode).* 1,2 g Cbo-DL-Phenylalaninhydrazid wurden, wie bei *F. Wessely* beschrieben, in das Azid übergeführt und mit DL-Glutaminsäurediäthylester gekuppelt. Beim Abdampfen der ätherischen Lösung schied sich der Cbo-Dipeptidester bereits fest ab. Aus Alkohol-Wasser bzw. Essigester-Ligroin wurde umkristallisiert. Schmp. 85 bis 93°. Die Substanz bildet warzenförmige Aggregate, 1,2 g (64,5% d. Th.).

$C_{26}H_{32}O_7N_2$ (484,53). Ber. OC_2H_5 18,61. Gef. OC_2H_5 19,90.

b) *Cbo-DL-Phenylalanyl-DL-glutaminsäurediäthylester (Anhydridmethode).* 1,196 g (0,004 Mol) Cbo-DL-Phenylalanin wurden mit 1,27 g DL-Glutaminsäurediäthylester (0,0053 Mol) in der beim H-Phe-Phe-OH angegebenen Weise gekuppelt. Die anfallende leicht klebrige Kristallmasse wurde, wie unter a umkristallisiert, 1,54 g (79,5% d. Th.), Schmp. 85 bis 93°.

c) *Cbo-DL-Phenylalanyl-DL-glutaminsäure.* 1,62 g des Esters wurden in 8 ccm 1 n NaOH und Alkohol (12 ccm) 45 Min. bei Zimmertemp. verseift, von wenig Ungelöstem abfiltriert, bis zum Kongoumschlag angesäuert und das Lösungsmittel im Vak. abgezogen. Das erhaltene Öl erstarrte nach einiger Zeit und aus Essigester-Ligroin umkristallisiert verblieben 0,9 g (67% d. Th.). Kleine Nadeln, Schmp. 159 bis 163°.

$C_{22}H_{24}O_7N_2$ (428,43). Ber. N 6,54. Gef. N 6,75, 6,85.

d) *DL-Phenylalanyl-DL-glutaminsäure.* 2,2 g der Cbo-Verbindung wurden in der unter IV, 2, e beschriebenen Weise hydriert. Nach Abziehen des Lösungsmittels im Vak. hinterblieb ein Öl, das nach einigen Tagen über P_2O_5/NaOH im Vak. erstarrte. Aus wenig Wasser umkristallisiert, wurden 1,2 g (79% d. Th.) vom Schmp. 233 bis 236° erhalten. Das Dipeptid hatte einen scharfen R_F-Wert von $0{,}26_7$. Bei der sauren Hydrolyse treten Phenylalanin und Glutaminsäure auf; Endgruppenbestimmung mit Hydrazin zeigte eindeutig Glutaminsäure.

4. DL-Glutamyl-DL-glutaminsäure

a) *Cbo-DL-Glutamyl-DL-glutaminsäurediäthylester.* 4,7 g Cbo-DL-Glutaminsäureanhydrid in 33 ccm Essigester wurden innerhalb von 5 Min. bei Zimmertemp. zu einer Mischung von 4,2 g $NaHCO_3$ in 33 ccm Wasser und 4,7 g DL-Glutaminsäurediäthylesterhydrochlorid in 33 ccm Essigester gegeben und 5 bis 6 Stdn. gerührt. Nach 15 Stdn. Stehen wurde die Essigesterschicht abgetrennt, die wäßr. Schicht mit 2 n HCl angesäuert, dreimal mit 50 ccm Essigester ausgeschüttelt und alle Essigesterfraktionen vereinigt. Der im Essigester befindliche Cbo-Peptidester wurde mit einer 5%igen $NaCO_3$-Lösung extrahiert. Beim Ansäuern schied ein zähes Öl ab, das bald erstarrte. Aus Essigester-Ligroin konnten 2,7 g (32,4% d. Th.), bei einem weiteren

Ansatz 50% d. Th. vom Schmp. 126 bis 129° erhalten werden. Die Substanz läßt sich auch aus Wasser umkristallisieren.

$C_{22}H_{30}O_9N_2$ (466,48). Ber. OC_2H_5 19,32. Gef. OC_2H_5 19,85, 19,80.

b) *Cbo-DL-Glutamyl-DL-glutaminsäure.* 10 g des Diäthylesters wurden mit 50 ccm 1 n NaOH 25 Min. bei 20° verseift. Nach Ansäuern bis zum Kongoumschlag hinterblieb ein Öl (5,5 g = 62% d. Th.), das nicht fest erhalten werden konnte.

c) *DL-Glutamyl-DL-glutaminsäure.* 5 g der nicht kristallisierten Cbo-Verbindung wurden, wie unter IV, 2, e beschrieben, hydriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels konnte wiederum nur ein Öl gewonnen werden, das aber nach scharfem Trocknen über P_2O_5/KOH mit absol. Äther-Aceton fest wurde, so daß 2 g (59,5% d. Th.) als amorphes Pulver erhalten werden konnten. Das Dipeptid ist sehr hygroskopisch und zeigt keinen ausgeprägten Schmp., dagegen aber im Chromatogramm neben Glutaminsäure einen einheitlichen Fleck, der mit dem von L-Glutamyl-L-glutaminsäure vom Schmp. 184°[49] identisch ist.

5. *DL-Phenylalanyl-DL-phenylalanyl-DL-glutaminsäure*

a) *Cbo-DL-Phenylalanyl-DL-phenylalanyl-DL-glutaminsäurediäthylester.* 4,3 g Cbo-DL-Phenylalanyl-DL-phenylalanin wurden in der bei IV, 1, b beschriebenen Weise mit 2,2 g DL-Glutaminsäurediäthylesterhydrochlorid zum Cbo-Tripeptidester gekuppelt. Das anfallende ölige Produkt wurde in Alkohol gelöst und mit Wasser bis zur Trübung versetzt, wobei nach einigem Stehen der Ester kristallisierte. Weißes Pulver, Schmp. 105 bis 107°; 4,6 g = 75,4% d. Th.

Der Cbo-Tripeptidester konnte auch nach der Azidmethode aus dem Cbo-DL-Phenylalanyl-DL-phenylalaninhydrazid mit einer Ausbeute von 59% d. Th. erhalten werden. Schmp. 103 bis 108°.

b) 4,5 g des Cbo-Tripeptidesters wurden mit 100 ccm in NaOH und 70 ccm Alkohol 1 Std. bei Zimmertemp. verseift. Nach Ansäuern fiel ein gelbes Öl aus, aus dem nach Entfärbung mit Aktivkohle durch Umkristallisation mit Essigester-Ligroin 3 g Cbo-DL-Phenylalanyl-DL-phenylalanyl-DL-glutaminsäure vom Schmp. 165 bis 175° gewonnen wurden. Durch weitere Reinigungsversuche vergrößerte sich der Schmelzbereich, die Hydrierung führte zu einem uneinheitlichen Stoffgemisch.

6. *DL-Phenylalanyl-DL-phenylalanyl-L-glutaminsäure*

a) *Cbo-DL-Phenylalanyl-DL-phenylalanyl-L-glutaminsäuredibenzylester.* Um die kritische Stufe der alkalischen Verseifung des Cbo-Tripeptidmethylesters zu umgehen, wurden 5,1 g Cbo-DL-Phenylalanyl-DL-phenylalanin mit 4,4 g L-Glutaminsäuredibenzylester (Schmp. 100 bis 102°; Lit.:[50] 100 bis 102°) nach der Anhydridmethode, wie unter IV, 1, b beschrieben, gekuppelt. Die zunächst als Öl anfallende Substanz wurde aus Alkohol-Wasser als Pulver erhalten. 3 g = 34,9% d. Th., Schmp. 87 bis 89°; 88 bis 92° *(Kofler)*.

b) *DL-Phenylalanyl-DL-phenylalanyl-L-glutaminsäure.* 2,6 g Cbo-Tripeptiddibenzylester wurden in 200 ccm Methanol, 15 ccm Wasser und 15 ccm Eisessig mit Pd/H_2 hydriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde der

[49] *M. Bergmann* und *L. Zervas*, Ber. dtsch. chem. Ges. **65**, 1192 (1932).
[50] *E. Brand* und *H. Sachs*, J. Amer. Chem. Soc. **75**, 4610 (1953).

ölige Rückstand beim Trocknen über P_2O_5/KOH fest. Durch Umfällung aus Alkohol-Äther ergaben sich 1 g (66,5% d. Th.) eines schwach gelben Pulvers, das durch Umlösen aus wenig Dimethylformamid weiß und durch anschließende Umkristallisation aus Wasser als Hydrat in kleinen Nadeln vom Schmp. 210 bis 212° *(Kofler)* erhalten wurde.

$C_{23}H_{27}O_6N_3 \cdot H_2O$ (459,49). Ber. C 60,12, H 6,36, N 9,15.
Gef. C 60,70, 61,00, H 6,78, 6,75, N 8,55, 8,60.

7. *α-DL-Glutamyl-DL-phenylalanyl-DL-phenylalanin*

a) *Cbo-α-DL-Glutamyl-DL-phenylalaninhydrazid.* 4,5 g Cbo-α-DL-Glutamyl-DL-phenylalaninäthylester wurden in 20 ccm absol. Alkohol gelöst, mit 2 g Hydrazinhydrat versetzt, 30 Min. auf 50° erwärmt und nach 12 Stdn. bei 0° vorsichtig Petroläther zugegeben. Das Hydrazid kristallisiert in Nadeln vom Schmp. 181 bis 183° *(Kofler)*. Es läßt sich aus Alkohol umkristallisieren. 4 g (90% d. Th.).

$C_{22}H_{26}O_6N_4$ (442,46). Ber. N 12,66. Gef. N 12,85, OC_2H_5 0,5.

b) *Cbo-α-DL-Glutamyl-DL-phenylalanyl-DL-phenylalaninäthylester.* 3,3 g des α-Cbo-Dipeptidhydrazids wurden in 20 ccm Eisessig und 40 ccm 2 n HCl bei 5° mit $NaNO_2$ in das Azid übergeführt, das mit Äther-Essigester extrahiert wurde. Nach Waschen mit H_2O, $NaHCO_3$, H_2O wurde die Lösung mit 2,2 g Phenylalaninäthylester in Äther vereinigt. Nach 24 Stdn. bei 5° wurde die Ätherlösung mit 0,5 n HCl, $NaHCO_3$ und H_2O gewaschen, das Lösungsmittel im Vak. entfernt und der erhaltene Rückstand aus Alkohol-Wasser umkristallisiert. 2,4 g (53% d. Th.) kleine Nadeln vom Schmp. 158 bis 161° *(Kofler)*.

c) 2,4 g des Esters wurden mit 1 n NaOH verseift und 1,7 g (75% d. Th.) Cbo-Tripeptid erhalten, das nach Umkristallisation aus Alkohol-Wasser keinen ausgeprägten Schmp. zeigt, sondern ab 130° *(Kofler)* langsam erweicht.

d) *α-DL-Glutamyl-DL-phenylalanyl-DL-phenylalanin.* 0,7 g des Cbo-Tripeptids wurden katalytisch hydriert. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vak. verblieb ein Öl, das unter Alkohol erstarrte. Durch Umkristallisation aus Wasser konnten 0,4 g (71% d. Th.) des in Stäbchen kristallisierenden Tripeptidhydrates vom Schmp. 172 bis 174° *(Kofler)* erhalten werden.

$C_{23}H_{27}O_6N_3 \cdot H_2O$ (459,49). Ber. C 60,12, H 6,36, N 9,15.
Gef. C 60,15, 60,45, H 6,38, 6,45, N 9,15, 9,45.

8. *DL-Phenylalanyl-α-DL-glutamyl-DL-phenylalanin*

1,497 g Cbo-DL-Phenylalanin (0,005 Mol) wurden in 10 ccm Dioxan gelöst und 1,25 ccm Tri-n-butylamin und 0,5 ccm Chlorameisensäureäthylester zugefügt. Diese Lösung wurde bei 5° mit 1,472 g α-DL-Glutamyl-DL-phenylalanin in 10 ccm Wasser + 0,4 g NaOH vereinigt. Nach $1^1/_2$ Stdn. bei 5° und 2 Stdn. bei 20° wurde das Dioxan entfernt und beim Ansäuern der wäßr. Lösung entstand ein weißer Niederschlag, der keinen ausgeprägten Schmp. zeigte. 1,47 g (51,2% d. Th.), löslich in Alkohol, Essigester, Chloroform; unlöslich in Wasser. Umkristallisationsversuche waren ohne Erfolg.

1,3 g des Cbo-Tripeptides wurden in der üblichen Weise hydriert. Es hinterblieb ein Öl, das unter Aceton nach einiger Zeit erstarrte. 0,57 g (57,4% d. Th.). Das Tripeptid läßt sich aus Wasser-Aceton umfällen. Weißes amorphes Pulver ohne ausgeprägten Schmp.

R_F-Wert (Schleicher und Schüll 2043 bm; Methyläthylketon : Pyridin : Wasser = 4 : 2 : 2): $0{,}56_4$. Daneben tritt im Chromatogramm Glutamyl-phenylalanin auf, R_F-Wert $0{,}24_3$.

9. α-DL-Glutamyl-α-DL-glutamyl-DL-phenylalanin

1,486 g Cbo-DL-Glutaminsäure-γ-benzylester (0,004 Mol) in 10 ccm Dioxan mit 1 ccm Tri-n-butylamin und 1,4 ccm Chlorameisensäureäthylester wurden mit 1,18 g α-DL-Glutamyl-DL-phenylalanin in 5 ccm Wasser und 0,32 g NaOH vermischt. Nach 2 Stdn. bei 5° entsteht beim Ansäuern ein Öl. 1,05 g (39,5% d. Th.). Kristallisationsversuche waren erfolglos. Löslich in Alkohol, Essigester, unlöslich in Wasser, Ligroin.

0,95 g des Öls wurden mit Pd hydriert und in der üblichen Weise aufgearbeitet. Es verblieben 0,33 g (54,5% d. Th.) eines Öls, das unter Aceton erstarrte und aus Wasser-Aceton umgefällt wurde. Umkristallisation erfolglos.

R_F-Wert: 0,49; daneben tritt Glutaminsäure auf $0{,}39_3$. (Schleicher und Schüll 2043 bm; Methyläthylketon : Pyrin : Wasser = 4 : 1 : 2,5.)

R_F-Werte der Di- und Tripeptide (Schleicher und Schüll 2043 bm, Methyläthylketon : Pyridin : Wasser = 4 : 2 : 2; Laufzeit 4 bis 5 Stdn., absteigend):

H-Glu-OH	$0{,}13_4$,	H-Phe-OH	$0{,}55_8$,
H-Glu-Glu-OH	$0{,}05_4$,	H-Phe-Phe-Glu-OH	$0{,}56_3$,
H-Phe-Glu-OH	$0{,}26_7$.	H-Glu-Glu-Phe-OH	nicht trennbar von H-Glu-OH,
H-Glu-Phe-OH	$0{,}22_7$,	H-Phe-Glu-Phe-OH	$0{,}56_4$,
H-Phe-Phe-OH	$0{,}69_4$,	H-Glu-Phe-Phe-OH	$0{,}51_0$.

Wurde Cbo-Glu-Phe-OC_2H_5 zur Herstellung von H-Glu-Phe-OH *nicht* mit Bicarbonat fraktioniert, so konnte bei H-Glu-Phe-OH ein Fleck mit zwei deutlichen Abgrenzungen erhalten werden. Bei H-Phe-Glu-Phe-OH tritt neben dem R_F-Wert $0{,}56_4$ noch ein Fleck $0{,}24_5$ von H-Glu-Phe-OH auf. Das Tripeptid aus 3 DL-Formen ist nur pseudokristallin und läßt sich nicht vom H-Glu-Phe-OH trennen. Analoges gilt für das H-Glu-Glu-Phe-OH, das noch H-Glu-OH enthält, mit Methyläthylketon : Pyridin : Wasser = = 4 : 1 : 2,5 aber deutlich identifizierbar ist: R_F-Wert 0,49: Glu: $0{,}39_3$.

Die Arbeit wurde durch Spenden aus dem „Fonds Chemie" unterstützt. Wir sprechen den zuständigen Stellen für die Gewährung der Beihilfe unseren verbindlichsten Dank aus.

Über das Pikraminsäure-N-glucosid und einige seiner Derivate*

Von

Burckhardt Helferich und **Dieter Nachtsheim**

Aus dem Chemischen Institut der Universität Bonn

(Eingegangen am 23. Mai 1957)

Das — schon durch Wasser hydrolysierbare — Pikraminsäure-N-D-glucosid[1] wird in eine Reihe von Derivaten übergeführt. Sein N-Acetyl- und N-Methylderivat wird hergestellt. Trotz der Hydrolyseempfindlichkeit ließen sich O-Glucoside nicht aus dem N-Glucosid und seinen Derivaten gewinnen.

Eines der instabilsten N-Glucoside ist das Pikraminsäure-N-glucosid[1] (I). Schon in wäßriger Lösung wird es bei Zimmertemperatur ziemlich rasch gespalten, und zwar unter Abscheidung von Pikraminsäure. Dagegen gelang es nicht, den bei dieser Hydrolyse entstehenden Zuckeranteil in definierbarer Form zu gewinnen. Sicher handelt es sich dabei nicht einfach um D-Glucose in einer der bekannten Formen. Auch gelang es nicht, das Pikramin-N-glucosid durch Behandlung mit Alkohol oder Phenol in ein O-Glucosid überzuführen, auch nicht unter Verwendung von Quecksilbersalzen, die bei der gewöhnlichen Synthese von Glucosiden aus Acetohalogeniden katalytisch wirken.

Für ähnliche Untersuchungen wurden eine Reihe von Derivaten des Pikraminsäure-glucosids hergestellt, die gleichzeitig für die Struktur dieses Glucosids (I) beweisend sind.

Bei der Acetylierung des Pikramin-N-glucosids werden 5 Acetyle eingeführt, davon 4 an die Hydroxyle des Zuckers, eines an den Stickstoff der Pikraminsäure (II). Denn die gleiche Verbindung (II) wurde durch Kondensation von Pikraminsäure mit 2,3,4,6-Tetra-acetyl-D-glucose in Methanol mit NH_4Cl als Katalysator (V) und nachträglicher Acety-

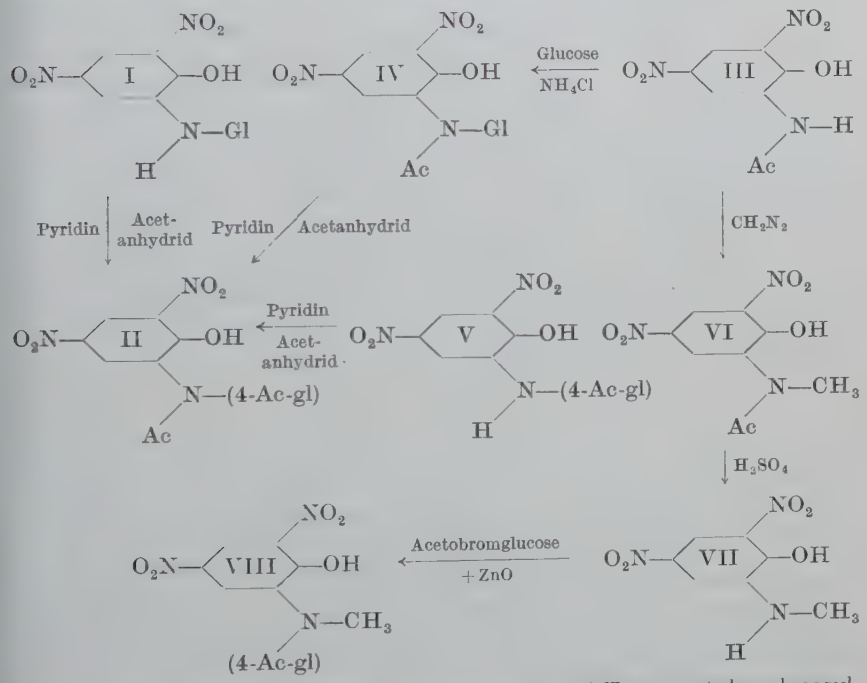
* Herrn Prof. Dr. *Fritz Wessely* zu seinem 60. Geburtstag mit herzlichen Wünschen gewidmet.

[1] *B. Helferich* und *A. Mitrowsky*, Chem. Ber. **85**, 5 (1952). — Siehe auch Dissertation *Nachtsheim*, Univ. Bonn (1956).

lierung erhalten, einer Methode[2], die jedenfalls bisher nur für N-Glucoside bekannt ist. Nach der gleichen Methode entsteht aus N-Acetyl-pikraminsäure (III) und D-Glucose das — am Zucker nicht acetylierte — N-Acetyl-pikraminsäure-D-glucosid (IV). Auch dieses Glucosid wird von Wasser ähnlich rasch hydrolysiert wie das der nicht acetylierten Pikraminsäure (I). Pyridin-Essigsäureanhydrid ergibt wieder die gleiche Penta-acetyl-verbindung (II).

Schließlich wurde noch die N-Methyl-pikraminsäure (VII) hergestellt und durch Kondensation mit Acetobromglucose in absol. Toluol und ZnO in das N-Methylpikraminsäure-N-tetra-acetyl-D-glucosid übergeführt (VIII).

Auch die Acetyl- und N-Methylderivate des Pikraminsäure-N-glucosids ließen sich bisher nicht in O-Glucoside überführen.



Ac- = Acetyl-; Gl- = D-Glucosyl-; (4-Ac-gl-) = 2,3,4,6-Tetra-acetyl-D-glucosyl.

Experimenteller Teil

N-Acetylpikraminsäure-N-tetraacetyl-D-glucosid (II)

Eine Lösung von 10 g Pikraminsäure-N-D-glucosid[1] (I) in Pyridin-Essigsäureanhydrid (50 : 50 ccm) wird bei 0° einige Stunden, dann bei Raum-

[2] *R. Kuhn* und *R. Ströhle*, Ber. dtsch. chem. Ges. **70**, 775 (1937). — *R. Kuhn* und *L. Birkhofer*, ibid. **71**, 621 (1938).

temp. 24 Stdn. aufbewahrt. Dabei scheidet sich die pentaacetylierte Verbindung (II) in gelben Prismen in einer Ausbeute von 14 g, das ist 90% d. Th., ab. Sie wird abgesaugt, mit wenig Methanol und Eiswasser gewaschen und durch Lösen in 300 ccm $CHCl_3$, Kochen mit Kohle und Versetzen des heißen Filtrats mit Methanol bis zur beginnenden Kristallisation gereinigt. Aus der Acetylierungsmutterlauge kann ein weiterer kleiner Anteil noch gewonnen werden. Die Substanz, gelbe Prismen, schmilzt bei 199 bis 200° u. Zers. Sie ist in Wasser und auch in *verdünnter* NaOH nicht löslich, gut in $CHCl_3$, wenig löslich in Methanol, aber leicht in Methanol + 2 n NaOH, wenig löslich in Pyridin, Äther und Benzol.

$C_{22}H_{25}O_{15}N_3$ (571,44). Ber. N 7,35. Gef. N 7,43.

$[\alpha]_D^{20} = -0{,}8° \times 3/0{,}0431 \times 1 = -55{,}7°$ in $CHCl_3$.

N-Acetylpikraminsäure-N-D-glucosid (IV)

3 g N-Acetylpikraminsäure (III) (1 Mol.) und 2,2 g D-Glucose (1 Mol.) werden mit 0,2 g NH_4Cl (als Katalysator) in 75 ccm absol. Methanol suspendiert und 6 Stdn. lang rückgekocht[2]. Schon nach etwa 5 Stdn. war eine klare rote Lösung entstanden. Beim Abkühlen kristallisiert das N-Glucosid in gelben Nadeln aus. Es wird durch mehrfaches Umkristallisieren aus absol. Methanol rein, vom Schmp. 182° (u. Zers.) erhalten. Es ist löslich in Pyridin, schwerer in Methanol und Aceton, wenig in Dioxan. Wasser zersetzt das N-Acetyl-N-glucosid ebenso wie das acetylfreie. *Fehling*sche Lösung wird beim Kochen reduziert.

$C_{14}H_{17}O_{11}N_3$ (403,29). Ber. N 10,42. Gef. N 10,26.

Die Acetylierung mit Pyridin-Essigsäureanhydrid ergibt die oben beschriebene Penta-acetylverbindung (II) des Pikraminsäure-N-D-glucosids, nach Analyse, Schmp., Mischschmp. und sonstigen Eigenschaften.

Pikraminsäure-N-tetra-acetyl-D-glucosid (V)

3,5 g 2,3,4,6-Tetra-acetyl-D-glucose und 2 g Pikraminsäure werden mit einer Spatelspitze NH_4Cl (als Katalysator) in 30 ccm absol. Methanol 6,5 Stdn. lang rückgekocht[2]. Nach dem Abkühlen kristallisiert das entstandene N-Glucosid aus. Ausbeute (mit den aus der Mutterlauge durch Einengen gewonnenen Anteilen) 2,15 g, das ist 41% d. Th. Durch Fällen der heißen Lösung in $CHCl_3$ mit absol. Methanol wird die Substanz rein vom Schmp. 171 bis 172° erhalten. Sie ist löslich in Benzol und $CHCl_3$, wenig in Äther und Methanol. Wasser hydrolysiert die Glucosidbindung, *Fehling*sche Lösung wird in der Hitze reduziert. Pyridin-Essigsäureanhydrid führt ein weiteres Acetyl — am Stickstoff — ein zu der oben beschriebenen Penta-acetylverbindung (II).

$C_{20}H_{23}O_{14}N_3$ (529,40). Ber. N 7,93. Gef. N 7,90.

$[\alpha]_D^{20} = -2{,}07° \times 5/0{,}0815 \times 1 = -127°$ (in $CHCl_3$).

N-Methylpikraminsäure (VII)

N-Acetylpikraminsäure (III) wird mit einer Lösung von Diazomethan in Äther versetzt und kräftig gerührt. Zunächst entsteht eine rotviolette Lösung. Es muß nach und nach so viel Diazomethan zugesetzt werden,

bis die Farbe in Gelb umgeschlagen ist und bis sich überschüssiges Diazomethan nachweisen läßt.

Die in dem Äther unlösliche *N-Acetyl-N-methyl-pikraminsäure* (VI) wird abfiltriert und aus Benzol (mit Kohleklärung) umkristallisiert. Sie kristallisiert in farblosen Blättchen vom Schmp. 142 bis 143°. Sie ist schwer löslich in Äther, etwas besser in Methanol und Benzol, leicht in einem Gemisch von Methanol mit verd. NaOH.

$C_9H_9O_6N_3$ (255,18). Ber. N 16,47. Gef. N 16,52.

Zur Abspaltung des Acetylrestes wird die Verbindung (VI), 2,4 g, in 50 ccm Methanol nach Zusatz von 0,5 ccm konz. H_2SO_4, 3 Stdn. lang rückgekocht, die freie N-Methylpikraminsäure (VII) wird mit Wasser ausgefällt und aus Benzol umkristallisiert. Ausbeute fast quantitativ. Die Substanz — gelbe flache Prismen — schmilzt bei 151 bis 152°, beginnt aber schon kurz vor dem Schmelzpunkt zu sublimieren. Die Substanz ist in Wasser und auch in wäßr. verd. NaOH unlöslich, wenig in Methanol, besser in Benzol und leicht in $CHCl_3$. In Methanol + verd. NaOH löst sie sich mit rotvioletter Farbe.

$C_7H_7O_5N_3$ (213,15). Ber. N 19,71. Gef. N 19,67.

N-Methylpikraminsäure-N-tetra-acetyl-D-glucosid (VIII)

2,1 g N-Methylpikraminsäure (VIII) (1 Mol) und 4,1 g Acetobromglucose (1 Mol) werden mit 1,5 g ZnO in 25 ccm absol. Toluol 30 Min. lang rückgekocht. Aus dem mit Kohle geklärten Filtrat kristallisiert das Tetra-acetyl-N-glucosid (X) aus. Ausbeute 1,95 g, das ist 36% d. Th. Die nochmals — aus Benzol — umkristallisierte Substanz schmilzt bei 188 bis 189°. Sie ist in Wasser unlöslich, in Methanol und Äther schwer, leichter in Benzol und Eisessig, leicht in Dioxan, in Aceton und in Chloroform.

$C_{21}H_{25}O_{14}N_3$ (543,43). Ber. C 46,41, H 4,63, N 7,73.
Gef. C 46,76, H 4,75, N 7,77.

$[\alpha]_D^{20} = -1{,}37° \times 5/0{,}091 \times 1 = -75{,}2°$, in $CHCl_3$.

Die Substanz reduziert *Fehling*sche Lösung in der Wärme.

Über die Umsetzung von β-Aminoketonen mit Ammoniak und Oxogruppen enthaltenden Verbindungen zu 2,3,4,5-Tetrahydropyrimidinen*

Von

Friedrich Asinger, Max Thiel und **Hans Baltz**[1]

Aus dem Institut für organische Chemie der Universität Halle-Wittenberg und der pharmazeutischen Abteilung der Leuna-Werke

(Eingegangen am 31. Mai 1957)

Bei der Einwirkung von β-Aminoketonen und Ammoniak auf Oxoverbindungen kommt es sowohl bei Raumtemperatur als auch bei tieferen Temperaturen in den meisten Fällen zur Bildung von 2,3,4,5-Tetrahydropyrimidinen.

An Stelle der β-Aminoketone kann man α,β-ungesättigte Ketone einsetzen, an welche sich intermediär Ammoniak unter Bildung der β-Aminoketone addiert.

Der Mechanismus der Kondensationsreaktion wird diskutiert.

Die gemeinsame Einwirkung von Ammoniak und Oxoverbindungen auf β-Mercaptoketone führt bereits bei Raumtemperatur, aber oft besser noch bei tieferen Temperaturen glatt und mit guten Ausbeuten zur Bildung von Dihydro-metathiazinen-(Δ^3), einer bisher unbekannten Klasse heterocyclischer Verbindungen[2]. Wie wir fanden, lassen sich auf analoge Weise auch β-Aminoketone mit Aldehyden oder Ketonen und Ammoniak zu 2,3,4,5-Tetrahydropyrimidinen umsetzen. Die vorliegende Arbeit berichtet über Einzelheiten derartiger Ringbildungen.

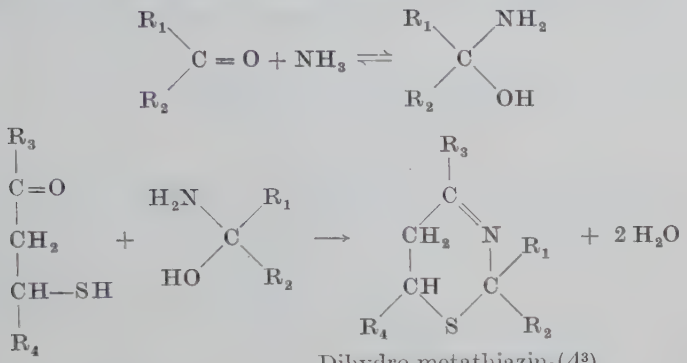
Den Ablauf der Kondensationsreaktionen kann man in beiden Fällen gleich und formal folgendermaßen erklären: Durch Anlagerung von Ammoniak an die Oxoverbindung bildet sich eine geminale Aminohydroxyverbindung, die sich als sehr reaktionsfähiges Zwischenprodukt

* Herrn Prof. Dr. *F. Wessely* zum 60. Geburtstag gewidmet.

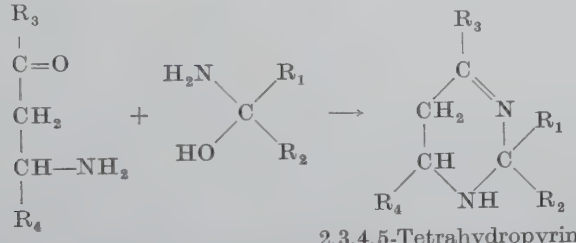
[1] Teil der Inauguraldissertation, Univ. Halle (1957).

[2] *F. Asinger, M. Thiel* und *W. Höringklee*, Ann. Chem., im Druck.

mit dem β-Mercaptoketon bzw. dem β-Aminoketon zum Dihydro-metathiazin-(Δ^3) bzw. 2,3,4,5-Tetrahydropyrimidin umsetzt:

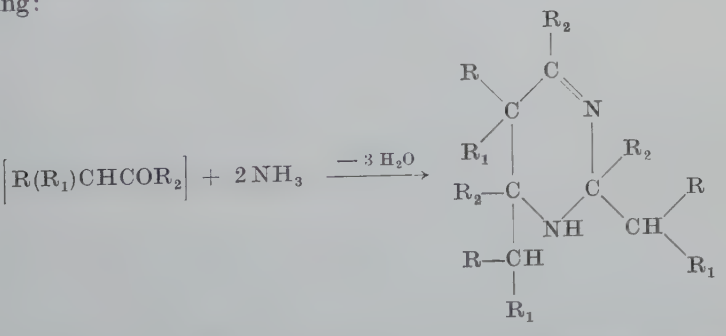


Dihydro-metathiazin-(Δ^3)



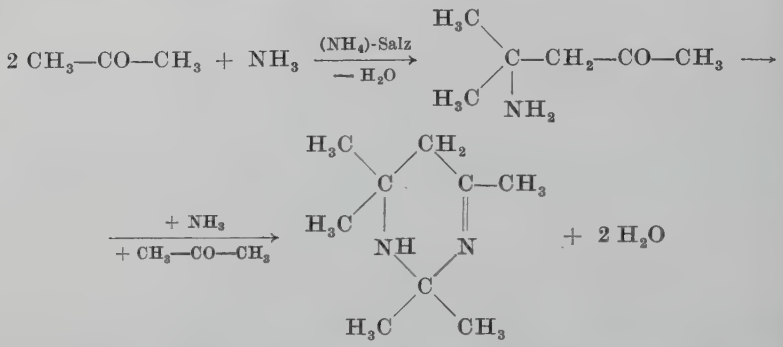
2,3,4,5-Tetrahydropyrimidin

Tetrahydropyrimidine der vorliegenden Konstitution sind mit wenigen Ausnahmen[3] bisher nur durch Einwirkung von Ammoniak auf Ketone, die mindestens noch ein reaktionsfähiges Wasserstoffatom in α-Stellung besitzen, in Gegenwart von Ammoniumsalzen starker Säuren hergestellt worden[4]. Dabei wurde meist unter Druck gearbeitet. Die Bildung der 2,3,4,5-Tetrahydropyrimidine vollzieht sich nach folgender Reaktionsgleichung:



[3] *S. Ruhemann*, J. Chem. Soc. London **83**, I, 374 (1903). — *S. Ruhemann* und *E. R. Watson*, ibid. **85**, I, 456 (1904). — *R. B. Bradbury*, *N. C. Hancox* und *H. H. Hatt*, ibid. **1947**, 1394.

Über den Verlauf dieser Synthese sind am Beispiel des Acetons von *Bradbury* und Mitarbb.[4] Untersuchungen angestellt worden. Nach diesen Autoren katalysieren die zugesetzten Ammoniumsalze lediglich die Bildung von Diacetonamin, während dessen weitere Reaktion mit Ammoniak und Aceton zum 2,2,4,4,6-Pentamethyl-2,3,4,5-tetrahydropyrimidin (Acetonin) keines Katalysators bedarf:



Wir konnten zeigen, daß diese Reaktion verallgemeinert werden kann[5]: Wie Diacetonamin lassen sich auch andere geeignete β-Aminoketone nicht nur mit Aceton, sondern mit vielen aliphatischen und cycloaliphatischen Ketonen, mit aliphatischen Aldehyden und — unter bestimmten Voraussetzungen — auch mit aromatischen Aldehyden in Gegenwart von Ammoniak zu 2,3,4,5-Tetrahydropyrimidinen kondensieren. Dabei kann ohne Druck bei Raumtemperatur und bei Temperaturen bis zu — 30° gearbeitet werden.

Als β-Aminoketon verwendeten wir häufig das leicht zugängliche Diacetonamin. Dieses läßt sich durch Anlagerung von Ammoniak an Mesityloxyd[6] oder in Form seines Hydrogenoxalates durch Hydrolyse von Acetonin mit Oxalsäure erhalten[7]. Zu den obigen Reaktionen kann man das Diacetonaminhydrogenoxalat als solches einsetzen, da das Amin durch Ammoniak in Freiheit gesetzt wird. Man löst also das Hydrogen-

[4] *R. B. Bradbury, N. C. Hancox* und *H. H. Hatt*, J. Chem. Soc. London **1947**, 1394. — *E. Matter*, Helv. Chim. Acta **30**, 1114 (1947). — *G. A. Razuvaev, E. N. Zilberman* und *S. V. Svetozarskij*, J. allg. Chem. (UdSSR) **26**, (2), 601 (1956). — US. Pat. 2516626 (Chem. Abstr. **1951**, 673); 2693491 (Chem. Abstr. **1955**, 15955).

[5] Wie wir vor kurzem fanden, sind auch α-Aminoketone der analogen Kondensationsreaktion mit Ammoniak und Aldehyden bzw. Ketonen zugänglich, eine Reaktion, die zur Bildung der bisher unbekannten Imidazoline-(Δ^3) führt und von uns bearbeitet wird.

[6] Org. Syntheses **I**, 196 (1932). — *M. E. Smith* und *H. Adkins*, J. Amer. Chem. Soc. **60**, 407 (1938).

[7] *R. B. Bradbury, N. C. Hancox* und *H. H. Hatt*, J. Chem. Soc. London **1947**, 1394.

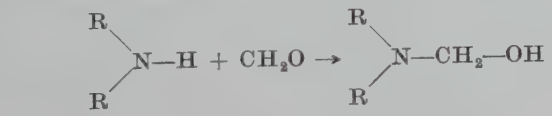
oxalat zusammen mit dem Aldehyd oder Keton in Methanol und leitet bei zirka — 20° Ammoniak ein. Das ausfallende Ammoniumoxalat wird vor der Aufarbeitung durch Filtration entfernt (vgl. Tabelle 1).

Tabelle 1. Kondensation von Diacetonamin mit Oxoverbindungen in Gegenwart von Ammoniak

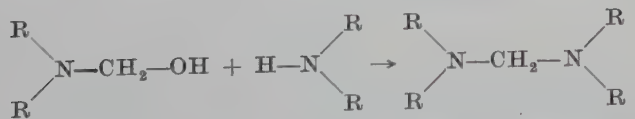
Nr.	Oxokomponente	2,3,4,5-Tetrahydropyrimidin	Sdp./Torr	Ausbeute % d. Th.
1	Formaldehyd	4,4,6-Trimethyl-	61—64°/10	37,6
2	Propionaldehyd	2-Äthyl-4,4,6-trimethyl- ..	62—63°/11	34
3	Aceton	2,2,4,4,6-Pentamethyl- ...	76—77°/17—18	66,5
4	Diäthylketon	2,2-Diäthyl-4,4,6-trimethyl-	85—90°/15—16	52

Später fanden wir, daß man das zur Kondensation notwendige β-Aminoketon nicht als solches einzusetzen braucht. Das Verfahren vereinfacht sich außerordentlich, wenn man das β-Aminoketon durch Addition von Ammoniak an ein α,β-ungesättigtes Keton während der Reaktion intermediär entstehen läßt. Als α,β-ungesättigte Ketone verwendeten wir in der Hauptsache Mesityloxyd und Methylpropenylketon, die glatte Umsetzungen im gewünschten Sinne gaben (vgl. Tabelle 2). Zum Mechanismus der Kondensationsreaktion von β-Aminoketonen mit oxogruppenhaltigen Verbindungen sei folgendes bemerkt:

Aus einer von *H. Hellmann* und *G. Opitz*[8] zur Aufklärung und Einordnung der *Mannich*-Reaktion angestellten Studie über die Aminomethylierung geht hervor, daß die durch Addition eines Amins an Formaldehyd gewonnene Aminomethylverbindung des Wassers (N-Halbacetal) auf nucleophile Substanzen, wie Alkohole, Mercaptane und Amine, aminomethylierend wirkt, z. B.:



N-Halbacetal



N,N-Vollacetal

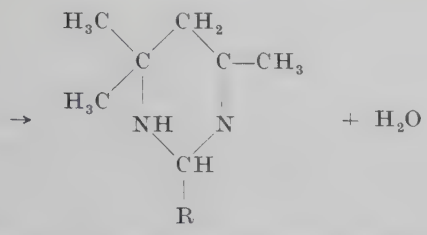
Überträgt man die in dieser Arbeit geäußerten Gedankengänge auf die Synthese von 2,3,4,5-Tetrahydropyrimidinen, so läßt sich der Mechanismus dieser Reaktion — außer, wie eingangs formal beschrie-

[8] *H. Hellmann* und *G. Opitz*, Angew. Chem. **68**, 265 (1956).

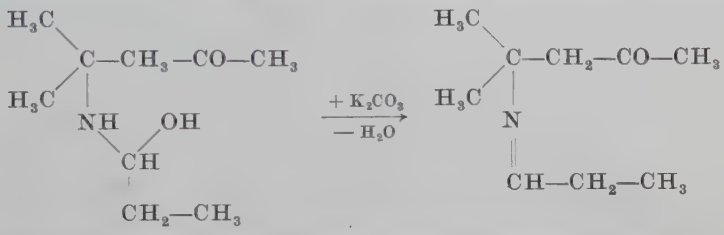
Tabelle 2. Tetrahydropyrimidine aus α,β-ungesättigten Ketonen, Ammoniak und Oxogruppen enthaltenden Verbindungen

Nr.	α,β-unges. Keton	Oxokomponente	2,3,4,5-Tetrahydropyrimidin	Sdp./Torr	Ausbeute % d. Th.
5	Mesityloxyd	Acetaldehyd	2,4,4,6-Tetramethyl-	62—64°/14	57,5
6	„	Propionaldehyd	2-Äthyl-4,4,6-trimethyl-	68—71°/13	70
7	„	n-Butyraldehyd	2-n-Propyl-4,4,6-trimethyl-	58—62°/2	44,4
8	„	i-Butyraldehyd	2-i-Propyl-4,4,6-trimethyl-	45,5—48°/2,5	66,7
9	„	i-Valeraldehyd	2-i-Butyl-4,4,6-trimethyl-	60°/2,5	31,4
10	„	Trimethylacetaldehyd	2-tert.-Butyl-4,4,6-trimethyl-	48—52°/2	61
11	„	Aceton	2,2,4,4,6-Pentamethyl-	54—56°/11—12	78,2
12	„	Methyläthylketon	2,4,4,6-Tetramethyl-2-äthyl-	64—68°/12	62,5
13	„	Cyclopentanon	2,2-Tetramethylen-4,4,6-trimethyl-	84—85°/5	75
14	„	Cyclohexanon	2,2-Pentamethylen-4,4,6-trimethyl-	95°/5	62
15	Methylpropenylketon	Acetaldehyd	2,4,6-Trimethyl-	62—63°/12	45
16	„	Propionaldehyd	2-Äthyl-4,6-dimethyl-	69°/11	72,8

ben — auch folgendermaßen erklären: Das β-Aminoketon bildet mit der Oxoverbindung ein N-Halbacetal, das unter Bildung eines N,N-Vollacetals auf Ammoniak aminomethylierend wirkt. Das äußerst reaktionsfähige N,N-Vollacetal stabilisiert sich durch Ringschluß zum 2,3,4,5-Tetrahydropyrimidin, z. B.:

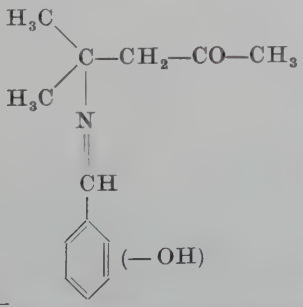


In Übereinstimmung mit diesem Reaktionsschema läßt sich das 2-Äthyl-4,4,6-trimethyl-2,3,4,5-tetrahydropyrimidin auch darstellen, indem man Diacetonamin mit Propionaldehyd versetzt und in das so gebildete N-Halbacetal Ammoniak einleitet. Das ölig-viskose N-Halbacetal erwies sich als nicht destillierbar, konnte aber nach der Dehydratisierung mittels Kaliumcarbonat in Form seiner *Schiff*schen Base isoliert werden:



Die große Hydrolyseempfindlichkeit dieser Verbindung macht es verständlich, daß die Elementaranalyse keine guten Werte ergab. Der Verlauf der Tetrahydropyrimidinsynthese über N-Halbacetal und N,N-Vollacetal ist von *Bradbury* und Mitarb.[7] in einem leider nicht näher erläuterten Vergleich mit der Synthese des Aldoxans nach *Späth*[9] bereits teilweise angedeutet.

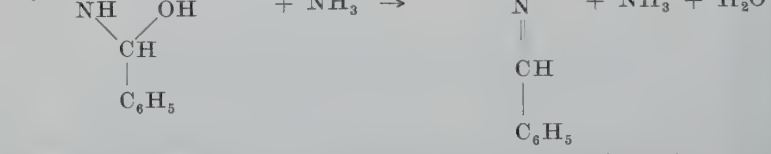
Bei der Umsetzung von Diacetonaminhydrogenoxalat mit Salicylaldehyd und Ammoniak entstand statt des erwarteten Tetrahydropyrimidins das Salicylaldiacetonamin. Desgleichen ließ sich — ohne Zusatz von Ammoniak — aus Diacetonamin und Benzaldehyd die entsprechende *Schiff*sche Base gewinnen:



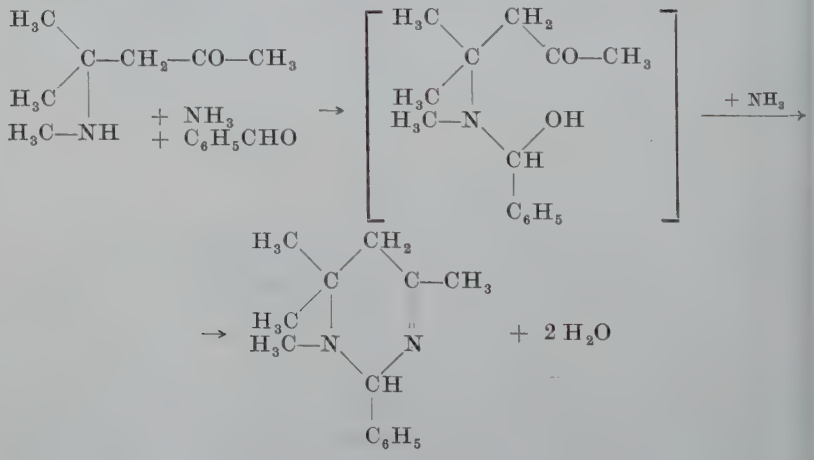
Benzaldiacetonamin
(Salicylaldiacetonamin)

[9] *E. Späth, R. Lorenz* und *E. Freund*, Ber. dtsch. chem. Ges. **76**, 57 (1943).

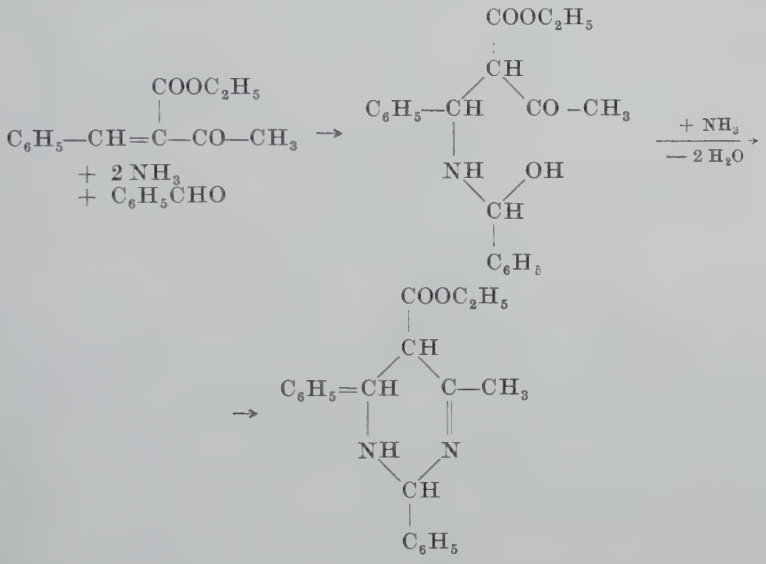
Mit Hilfe dieser Reaktionen läßt sich erklären, weshalb die Darstellung eines Tetrahydropyrimidins aus Mesityloxyd bzw. Diacetonaminhydrogenoxalat, Benzaldehyd und Ammoniak nicht gelang. Es bildete sich bei dieser Umsetzung ein Produkt, das beim Versuch der Destillation im Vakuum verharzte. Vermutlich entsteht dabei Benzaldiacetonamin, das im Gemisch mit gleichfalls vorhandenem Hydrobenzamid bei erhöhter Temperatur infolge der bekannten Polymerisationsfähigkeit der *Schiff*schen Basen in nicht destillierbare Produkte übergeht. Analog führte auch die Reaktion von Benzalaceton mit Benzaldehyd und Ammoniak zu einem Harz. Die Isolierung des Salicylaldiacetonamins ist lediglich dem Umstand zu verdanken, daß diese Verbindung fest ist und aus der eingedampften Lösung auskristallisierte. Im Verlauf der Umsetzung eines β-Aminoketons mit einem aromatischen Aldehyd in Gegenwart von Ammoniak erfolgt also die Wasserabspaltung in dem intermediär gebildeten N-Halbacetal zur *Schiff*schen Base schneller als dessen Reaktion mit Ammoniak zum 2,3,4,5-Tetrahydropyrimidin.



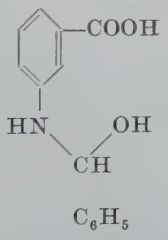
Mit dieser Auffassung stimmt überein, daß die Kondensation von N-Methyl-β-aminoketonen, die nicht zur Bildung von *Schiff*schen Basen befähigt sind, mit Benzaldehyd und Ammoniak, wenn auch zum Teil mit sehr schlechten Ausbeuten, Tetrahydropyrimidine ergab:



Aus Benzalacetessigester, Benzaldehyd und Ammoniak ließ sich dagegen ohne Schwierigkeiten das 2,4-Diphenyl-5-carbäthoxy-6-methyl-2,3,4,5-tetrahydropyrimidin gewinnen, eine Verbindung, die bereits von *Ruhemann*[3] auf ähnliche Weise hergestellt worden war. Daß diese Reaktion nicht mit der Bildung der *Schiff*schen Base endet, ist mit aller Wahrscheinlichkeit auf den Einfluß der Carboxylgruppe zurückzuführen, die auf das N-Halbacetal stabilisierend wirkt. Dessen vergrößerte Lebensdauer befähigt es zur Reaktion mit Ammoniak und damit zum Ringschluß:



In ähnlicher Weise haben *A. Hantzsch* und *Fr. Kraft*[10] aus m-Aminobenzoesäure und Benzaldehyd einen Körper der Formel



gewinnen können, während Anilin und Benzaldehyd unter sofortiger Wasserabspaltung in die *Schiff*sche Base übergehen.

Alle 2,3,4,5-Tetrahydropyrimidine sind im neutralen und insbesondere im sauren Medium leicht hydrolysierbar und werden in Ammoniak,

[10] *A. Hantzsch* und *Fr. Kraft*, Ber. dtsch. chem. Ges. **24**, 3521 (1891).

das β-Aminoketon und die betreffende Oxokomponente gespalten. Ihre Wasserlöslichkeit nimmt mit wachsender Anzahl und Größe der am Ring befindlichen Alkylgruppen ab. In absolutem Äther oder in trockenem Methanol lassen sie sich mit Pikrinsäure fällen. Infolge der Hydrolyseempfindlichkeit der 2,3,4,5-Tetrahydropyrimidine gelang es jedoch nicht, die Pikrate durch Umfällen oder Umkristallisieren analysenrein zu erhalten. Die Acetylierung erwies sich ebenfalls im allgemeinen als unbrauchbar, weil solche 2,3,4,5-Tetrahydropyrimidine, die unter Anwendung eines Aldehyds synthetisiert waren, vollständig verharzten, während die aus einem Keton als Oxokomponente erhaltenen Acetylierungsprodukte ergaben, die sich gleichfalls nur schwer analysenrein herstellen ließen.

Experimenteller Teil

1. Kondensationen von Diacetonamin mit Oxoverbindungen und Ammoniak (vgl. Tabelle 1)

a) *4,4,6-Trimethyl-2,3,4,5-tetrahydropyrimidin (I)*

446 g Diacetonaminhydrogenoxalat (2 Mol), 172 g 35%iges Formalin (2 Mol) und 1000 ccm Methanol werden miteinander gemischt und bei — 30 bis — 20° wird innerhalb von 4 bis 5 Stdn. soviel Ammoniak eingeleitet, daß sich das Volumen der Lösung verdoppelt hat. Nach 12stünd. Stehen bei Raumtemp. wird das ausgefallene Ammoniumoxalat abgesaugt, das Lösungsmittel im Vak. entfernt und das Produkt über eine Kolonne fraktioniert. Neben 100 g aus Mesityloxyd und Diacetonamin bestehendem Vorlauf werden 95 g I (37,6% d. Th.) vom $Sdp._{10}$ 61 bis 64° erhalten. 21 g Hexamethylentetramin bilden den Rückstand.

$C_7H_{14}N_2$ (126,2). Ber. C 66,62, H 11,18, N 22,20.
Gef. C 66,76, H 11,37, N 22,15.
Mol.-Gew. 125 (Benzol).

n_D^{20} 1,4700; d_4^{20} 0,9248.

b) *2,2,4,4,6-Pentamethyl-2,3,4,5-tetrahydropyrimidin (Acetonin, III)*

In eine Aufschlämmung von 65,5 g Diacetonaminhydrogenoxalat in 115 g Aceton und 300 ccm Methanol wird, wie vorher beschrieben, Ammoniakgas eingeleitet und aufgearbeitet. Ausbeute 30 g Acetonin (III), $Sdp._{17-18}$ 76 bis 77° (66,5% d. Th.). Zur Identifizierung von III wurde das III-Monohydrat[7] hergestellt (Schmp. 43°).

c) *2,2-Diäthyl-4,4,6-trimethyl-2,3,4,5-tetrahydropyrimidin (IV)*

Aus 200 g Diacetonaminhydrogenoxalat und 200 g Diäthylketon in 1000 ccm Methanol werden nach dem vorher geschilderten Verfahren 85 g IV vom $Sdp._{15-16}$ 85 bis 90° (52% d. Th.) erhalten.

$C_{11}H_{22}N_2$ (182,3). Ber. C 72,46, H 12,16, N 15,37.
Gef. C 72,23, H 12,30, N 15,54.
Mol.-Gew. 173 (Dioxan).

n_D^{20} 1,4602; d_4^{20} 0,8830.

d) *2-Äthyl-4,4,6-trimethyl-2,3,4,5-tetrahydropyrimidin (VI)*

115 g Diacetonamin (1 Mol) werden unter Wasserkühlung tropfenweise mit 58 g Propionaldehyd (1 Mol) versetzt und bei zirka 15° 12 Stdn. gerührt. Anschließend wird gleichfalls unter Kühlung bis zur Sättigung Ammoniak eingeleitet. Das bei dieser Reaktion abgeschiedene Wasser wird abgetrennt, das Produkt in Äther aufgenommen, die äther. Lösung über Kaliumcarbonat getrocknet und darauf der Äther im Vak. entfernt. Die Destillation des Ätherrückstandes ergibt neben 21 g Vorlauf und 61 g höhersiedenden Substanzen 52,4 g VI (34% d. Th.); $Sdp._{11}$ 62 bis 63°.

$C_9H_{18}N_2$ (154,3). Ber. C 70,08, H 11,76, N 18,16.
Gef. C 69,85, H 11,85, N 17,76.

Wenn die Reaktion vor dem Einleiten von Ammoniak unterbrochen und durch 18stünd. Rühren der Mischung mit 70 g K_2CO_3 dehydratisiert wird, so erhält man nach dem Absaugen des Trockenmittels durch fraktionierte Destillation unter anderem bei $Sdp._{1,5}$ 45 bis 46° 62 g N-Propylidendiacetonamin.

$C_9H_{17}NO$ (155,2). Ber. C 69,63, H 11,04, N 9,02, O 10,31.
Gef. C 69,97, H 11,29, N 10,71, O 10,56.
Mol.-Gew. 151 (Benzol).

e) *Salicylaldiacetonamin*

In die Lösung von 55,7 g Diacetonaminhydrogenoxalat (0,4 Mol) und 30,5 g Salicylaldehyd (0,4 Mol) in 300 ccm Methanol wird unter Kühlung mit Wasser Ammoniak bis zur Sättigung eingeleitet. Nach dem Abfiltrieren des Ammoniumoxalates und Trocknen des Filtrats über Natriumsulfat wird das Methanol im Vak. verdampft. Der verbleibende dickflüssige Rückstand beginnt nach mehreren Tagen zu kristallisieren. Der Niederschlag wird zunächst auf dem Tonteller getrocknet und anschließend aus Tetrachlorkohlenstoff umkristallisiert: 28,5 g Salicylaldiacetonamin (32,5% d. Th.) vom Schmp. 125 bis 126°.

Salicylaldiacetonamin wird in tadelloser Ausbeute erhalten, wenn man frisch destilliertes Diacetonamin unter Eiskühlung mit Salicylaldehyd im molaren Verhältnis mischt.

$C_{13}H_{17}NO_2$ (219,3). Ber. C 71,20, H 7,82, N 6,39, O 14,59.
Gef. C 70,40, H 7,72, N 6,19, O 14,75.
Mol.-Gew. 232 (Dioxan).

4,9 g Salicylaldiacetonamin werden mit 6 ccm Phenylisocyanat versetzt, wobei sich die Mischung sofort erwärmt. Nach 24 Stdn. wird das Produkt durch Aufstreichen auf Ton getrocknet. Ausbeute 7,7 g, Schmp. 156 bis 157° (aus Benzol).

$C_{20}H_{22}N_2O_3$ (338,4). Ber. C 70,98, H 6,55, N 8,28.
Gef. C 71,20, H 6,22, N 8,11.
Mol.-Gew. 355 (Dioxan).

2. Kondensationen von α,β-ungesättigten Ketonen mit Oxoverbindungen und Ammoniak (vgl. Tabelle 2)

Allgemeine Arbeitsvorschrift: In ein Gemisch aus 2 Mol Mesityloxyd, 2 Mol Keton oder Aldehyd und 600 ccm Wasser wird unter Rühren bei zirka

15° NH_3 bis zur Sättigung eingeleitet. Nach 12stünd. Rühren wird das Reaktionsgemisch mit 300 ccm 50%iger NaOH versetzt und mit Äther extrahiert. Die äther. Lösung wird mit festem NaOH getrocknet und dann eingeengt; der Rückstand des Extrakts wird fraktioniert destilliert.

Bei Verwendung der folgenden Oxoverbindungen werden durch Reaktion mit Mesityloxyd und NH_3 erhalten:

Aceton: 240 g Acetonin (78% d. Th.), $Sdp._{11-12}$ 54 bis 56°.

Methyläthylketon: 211 g 2,4,4,6-Tetramethyl-2-äthyl-2,3,4,5-tetrahydropyrimidin (63% d. Th.), $Sdp._{12}$ 64 bis 68°.

$C_{10}H_{20}N_2$ (168,3). Ber. C 71,37, H 11,98, N 16,65.
Gef. C 71,35, H 11,98, N 16,89.
Mol.-Gew. 155 (Benzol).

n_D^{20} 1,4593; d_4^{20} 0,875.

Cyclopentanon: 271 g 2,2-Tetramethylen-4,4,6-trimethyl-2,3,4,5-tetrahydropyrimidin (75% d. Th.), $Sdp._5$ 84 bis 85° (färbt sich nach einiger Zeit auch unter Luftabschluß blaugrün).

$C_{11}H_{20}N_2$ (180,3). Ber. C 73,27, H 11,18, N 15,54.
Gef. C 73,59, H 11,24, N 15,37.
Mol.-Gew. 177 (Benzol).

n_D^{20} 1,4892; d_4^{20} 0,9442.

Cyclohexanon: 248 g 2,2-Pentamethylen-4,4,6-trimethyl-2,3,4,5-tetrahydropyrimidin (62% d. Th.), $Sdp._5$ 95°.

$C_{12}H_{22}N_2$ (194,3). Ber. C 74,17, H 11,41, N 14,42.
Gef. C 74,30, H 11,45, N 14,23.
Mol.-Gew. 191 (Benzol).

n_D^{20} 1,4895; d_4^{20} 0,9441.

Acetaldehyd: 161 g 2,4,4,6-Tetramethyl-2,3,4,5-tetrahydropyrimidin (58% d. Th.), $Sdp._{14}$ 62 bis 64°.

$C_8H_{16}N_2$ (140,2). Ber. C 68,52, H 11,50, N 19,98.
Gef. C 68,50, H 11,63, N 20,02.
Mol.-Gew. 142 (Benzol).

n_D^{20} 1,4660; d_4^{20} 0,878.

Propionaldehyd: 215 g 2-Äthyl-4,4,6-trimethyl-2,3,4,5-tetrahydropyrimidin (70% d. Th.), $Sdp._{13}$ 68 bis 71°.

$C_9H_{18}N_2$ (154,3). Ber. C 70,08, H 11,76, N 18,16.
Gef. C 69,85, H 11,87, N 18,14.
Mol.-Gew. 150 (Cyclohexan).

n_D^{20} 1,4645; d_4^{20} 0,889.

n-Butyraldehyd: 150 g 2-n-Propyl-4,4,6-trimethyl-2,3,4,5-tetrahydropyrimidin (44% d. Th.), $Sdp._2$ 58 bis 62°.

$C_{10}H_{20}N_2$ (168,3). Ber. C 71,36, H 11,98, N 16,65.
Gef. C 71,47, H 12,19, N 16,43.
Mol.-Gew. 166 (Benzol).

n_D^{20} 1,4611; d_4^{20} 0,809.

i-Butyraldehyd: 226 g 2-Isopropyl-4,4,6-trimethyl-2,3,4,5-tetrahydropyrimidin (67% d. Th.), $Sdp._{2,5}$ 45,5 bis 48°.

$C_{10}H_{20}N_2$ (168,3). Ber. C 71,36, H 11,98, N 16,65.
Gef. C 71,42, H 12,14, N 16,42.
Mol.-Gew. 170 (Benzol).

n_D^{20} 1,4590; d_4^{20} 0,8678.

i-Valeraldehyd: 111 g 2-Isobutyl-4,4,6-trimethyl-2,3,4,5-tetrahydropyrimidin (31% d. Th.), $Sdp._{2,5}$ 60°.

$C_{11}H_{22}N_2$ (182,3). Ber. C 72,47, H 12,16, N 15,37.
Gef. C 72,67, H 12,16, N 15,20.
Mol.-Gew. 196 (Dioxan).

n_D^{20} 1,4630; d_4^{20} 0,8787.

Daneben werden bei $Sdp._2$ 90° 70 g eines Öles erhalten, das bei der Hydrolyse mit Oxalsäurehydrat Isovaleraldehyd und Ammoniumoxalat ergibt. Es handelt sich sehr wahrscheinlich um das dem Hydrobenzamid entsprechende „Hydrovaleramid".

$C_{15}H_{30}N_2$ (238,4). Ber. C 75,56, H 12,68, N 11,75.
Gef. C 75,82, H 12,69, N 11,96.
Mol.-Gew. 217 (Benzol).

n_D^{20} 1,4540; d_4^{20} 0,8487.

Trimethylacetaldehyd: 224 g 2-t-Butyl-4,4,6-trimethyl-2,3,4,5-tetrahydropyrimidin, $Sdp._2$ 48 bis 52° (61% d. Th.).

$C_{11}H_{22}N_2$ (182,3). Ber. C 72,47, H 12,16, N 15,37.
Gef. C 72,51, H 12,30, N 15,62.
Mol.-Gew. 172 (Dioxan).

n_D^{20} 1,4570; d_4^{20} 0,9112.

Bei Verwendung der folgenden Aldehyde werden durch Reaktion mit Methylpropenylketon und NH_3 erhalten:

Acetaldehyd: 114 g 2,4,6-Trimethyl-2,3,4,5-tetrahydropyrimidin (45% d. Th.), $Sdp._{12}$ 62 bis 63°.

$C_7H_{14}N_2$ (126,2). Ber. C 66,61, H 11,18, N 22,20.
Gef. C 66,74, H 11,18, N 22,20.
Mol.-Gew. 130 (Benzol).

n_D^{20} 1,4682; d_4^{20} 1,0982.

Propionaldehyd: 205 g 2-Äthyl-4,6-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydropyrimidin (73% d. Th.), $Sdp._{11}$ 69°.

$C_8H_{16}N_2$ (140,2). Ber. C 68,52, H 11,50, N 19,98.
Gef. C 68,64, H 11,37, N 19,92.
Mol.-Gew. 149 (Benzol).

n_D^{20} 1,4661; d_4^{20} 0,9002.

3. 2-Phenyl-3,4,4,6-tetramethyl-2,3,4,5-tetrahydropyrimidin

Zu 196 g Mesityloxyd (2 Mol) werden bei zirka 15 bis 20° unter Rühren 204 ccm wäßr. Methylaminlösung (2 Mol, 1 ccm enthielt 0,305 g Methyl-

amin) innerhalb von 30 Min. gegeben. Danach wird 4 Stdn. gerührt und dann werden 212 g (2 Mol) Benzaldehyd und nach abermals 24 Stdn. 115 g 30%ige wäßr. Ammoniaklösung langsam zugetropft.

Es wird noch 12 Stdn. lebhaft gerührt und danach die untere organische Schicht mit Äther aufgenommen, die äther. Lösung über Na_2SO_4 getrocknet, der Äther über eine Kolonne abdestilliert und das Rohprodukt ebenfalls über eine Kolonne fraktioniert. Neben zirka 15 g Vorlauf werden bei $Sdp._2$ 44 bis 45° 97 g Benzalmethylamin (40% d. Th.) erhalten.

C_8H_9N (119,2). Ber. C 80,63, H 7,61, N 11,76.
Gef. C 80,79, H 7,68, N 11,76.
Mol.-Gew. 123 (Benzol).

Dann folgen nach einer Zwischenfraktion von zirka 12 g bei $Sdp._{2,5}$ 120 bis 123° 160,5 g 2-Phenyl-3,4,4,6-tetramethyl-2,3,4,5-tetrahydropyrimidin (37% d. Th.).

$C_{14}H_{20}N_2$ (216,3). Ber. C 77,73, H 9,32, N 12,95.
Gef. C 77,65, H 9,19, N 12,97.
Mol.-Gew. 212 (Benzol).

n_D^{20} 1,5380; d_4^{20} 0,9974.

2,4-Diphenyl-3,6-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydropyrimidin

Unter Rühren werden zu 292 g Benzalaceton (2 Mol) bei 15 bis 20° 206 ccm wäßr. Methylaminlösung (1 ccm enthielt 0,305 g Methylamin) innerhalb von 30 Min. hinzugetropft. Die entstandene homogene Lösung wird nach 2 Stdn. tropfenweise und gleichfalls bei zirka 15 bis 20° mit 212 g Benzaldehyd (2 Mol) versetzt. Unmittelbar danach werden schließlich in derselben Weise 220 g 30%ige wäßr. NH_3 hinzugefügt und das Gemisch 24 Stdn. intensiv gerührt. Danach ist eine Trennung in eine untere organische und eine obere wäßr. Schicht eingetreten. Die erstere wird in Äther aufgenommen, die äther. Lösung über Natriumsulfat getrocknet und der nach der Entfernung des Äthers verbliebene Rückstand im Vak. fraktioniert.

Neben 270,5 g Vorlauf vom $Sdp._{2,5}$ 52 bis 175° gehen bei $Sdp._5$ 180 bis 186° unter ständiger schwacher Zersetzung 129 g eines hochviskosen Öles über, während 114 g völlig verharzter Rückstand im Kolben verbleiben.

Nach zweimaliger Destillation der Hauptfraktion können schließlich ohne Zersetzungserscheinung bei $Sdp._1$ 170 bis 175° 27 g 2,4-Diphenyl-3,6-dimethyl-2,3,4,5-tetrahydropyrimidin in Form eines gelben, äußerst viskosen Öles gewonnen werden.

$C_{18}H_{20}N_2$ (264,4): Ber. C 81,78, H 7,63, N 10,60.
Gef. C 81,89, H 7,69, N 10,03.
Mol.-Gew. 246 (Benzol).

n_D^{20} 1,5869; d_4^{20} 1,074.

4. 2,4-Diphenyl-5-carbäthoxy-6-methyl-2,3,4,5-tetrahydropyrimidin

In eine Lösung von 25 g Benzalacetessigester in 200 ccm Äthanol wird bei 15 bis 20° NH_3 bis zur Sättigung eingeleitet. Man läßt die Hälfte des Alkohols bei Zimmertemp. verdunsten, wobei sich 5 g Kristalle abscheiden. Die Mutterlauge wird im Vak. weitgehend eingeengt. Dabei können noch einmal 5,5 g gewonnen werden, also insgesamt 10,5 g 2,4-Diphenyl-5-carb-

äthoxy-6-methyl-2,3,4,5-tetrahydropyrimidin (57% d. Th.); Schmp. 125° (aus Alkohol).

Auf die gleiche Weise lassen sich aus 18 g Benzalacetessigester, 8,8 g Benzaldehyd und NH_3 in 150 ccm Alkohol 19,2 g 2,4-Diphenyl-5-carbäthoxy-6-methyl-2,3,4,5-tetrahydropyrimidin (75% d. Th.) gewinnen. Schmp. und Mischschmp. 125°.

$C_{20}H_{22}N_2O_2$ (322,4). Ber. C 74,50, H 6,88, N 8,69.
Gef. C 74,42, H 6,80, N 8,66.
Mol.-Gew. 324 (Dioxan).

Cyanidspaltungen an Cystaminderivaten*, **

Von

A. Schöberl und M. Kawohl[1]

Aus dem Chemischen Institut der Tierärztlichen Hochschule Hannover

(Eingegangen am 28. Juni 1957)

Eine „oxydative Cyanidspaltung" lieferte beim Cystamin das cyansaure Salz von 2-Aminothiazolin, das sich beim Erhitzen in N-Thiazolinylharnstoff umlagert. 2-Aminothiazolin erleidet beim Erwärmen mit Natronlauge Ringsprengung zum β-Ureidoäthylmercaptan. In Fortsetzung früherer Untersuchungen wurde auch inaktives Cystin mit KCN bei Gegenwart von H_2O_2 gespalten und in inaktive 2-Aminothiazolin-carbonsäure-(4) übergeführt. Diese inaktive Säure kristallisiert als Trihydrat, während die aktive Säure nur ein Monohydrat bildet. — Ferner wurde an folgenden N- und C-substituierten Cystaminderivaten der Chemismus der Aufsprengung der SS-Bindung durch KCN aufgeklärt: N,N′-Dibenzoylcystamin (Ic), N,N′-Diacetylcystamin (Id), Di-(β-ureidoäthyl)-disulfid (Ie) und Di-(α-phenyl-β-methyl-β-methylamino-äthyl)-disulfid (X). Als Spaltprodukte konnten dabei neben den sich stets bildenden und identifizierten Mercaptanen isoliert werden: aus Ic β-N-Benzoylamino-äthylrhodanid und aus X das 2-Imino-3,4-dimethyl-5-phenyl-thiazolidin. Die Cyanidspaltung bietet auch bei N-alkylierten Cystaminderivaten eine neue Möglichkeit zur Synthese von heterocyclischen Ringen des 2-Imino-thiazolidintyps. Schließlich konnte die Cyanideinwirkung auf Dithiodiglykolsäureanilid völlig geklärt werden; sie führt zu Thioglykolsäureanilid und 2-Phenylamino-4-hydroxythiazol.

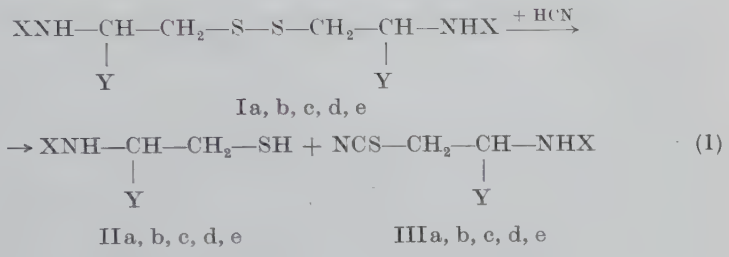
Bekanntlich stellt die Cyanidspaltung von Disulfiden in wäßrigen Lösungen ein wichtiges Verfahren zum qualitativen und quantitativen

* VI. Mitt. in der Untersuchungsreihe „Zur Kenntnis der Einwirkung von Cyaniden auf Disulfide"; II. Mitt. Chem. Ber. **84**, 571 (1951); III. Mitt. Angew. Chem. **63**, 268 (1951); IV. Mitt. Angew. Chem. **64**, 274 (1952); V. Mitt. Angew. Chem. **64**, 643 (1952).

** Herrn Prof. Dr. *F. Wessely* zu seinem 60. Geburtstag gewidmet.

[1] Vgl. Dissertation *M. Kawohl*, Technische Hochschule Hannover (1953).

Nachweis von Disulfidgruppen vor allem auch bei biochemischen Austestungen dar. Diese Umsetzung, die bevorzugt mit Kaliumcyanid bei einer bestimmten Wasserstoffionenkonzentration ausgelöst wird, vollzieht sich an den hier besonders interessierenden β,β'-Diaminodiäthyl-disulfiden (I, Cystaminderivate) unter Bildung von Mercaptan (II) und Rhodanverbindung (III) in einem Primärschritt rasch und leicht zunächst nach folgender Gl. (1):



$$\begin{array}{l} XNH{-}CH{-}CH_2{-}S{-}S{-}CH_2{-}CH{-}NHX \xrightarrow{+\,HCN} \\ \quad\;\; | \qquad\qquad\qquad\quad | \\ \quad\;\; Y \qquad\qquad\qquad\quad Y \end{array}$$

Ia, b, c, d, e

$$\rightarrow XNH{-}CH{-}CH_2{-}SH + NCS{-}CH_2{-}CH{-}NHX \qquad (1)$$

$$\qquad\quad | \qquad\qquad\qquad\quad | \qquad\qquad\qquad\quad | \qquad\qquad\qquad\quad |$$

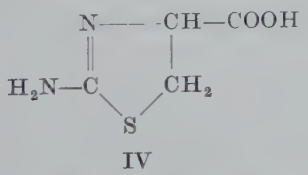
$$\qquad\quad Y \qquad\qquad\qquad\quad Y$$

IIa, b, c, d, e IIIa, b, c, d, e

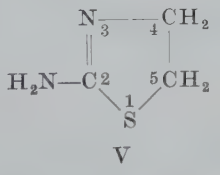
a: $X = H$, $Y = H$,
b: $X = H$, $Y = COOH$,
c: $X = C_6H_5 \cdot CO$, $Y = H$.
d: $X = CH_3 \cdot CO$, $Y = H$,
e: $X = H_2N \cdot CO$, $Y = H$.

Cyanide sind bei kritischer Verwendung disulfidspezifische Reagenzien von besonderem Wert und bieten auch interessante Möglichkeiten des präparativen Ab- und Umbaues von Disulfiden.

Jahrzehntelang war beim Cystin (Ib) dabei die Bildung von α-Amino-β-rhodan-propionsäure (IIIb) angenommen worden. Wir konnten jedoch zeigen[2], daß es diese Verbindung gar nicht gibt; sie erleidet unter den einzuhaltenden Reaktionsbedingungen infolge der räumlich günstigen Stellung von NH_2- und SCN-Gruppe an benachbarten C-Atomen im Anschluß an den Primärschritt [Gl. (1)] eine sofortige Cyclisierung zur 2-Amino-thiazolin-carbonsäure-(4) (IV). Auch beim einfachsten Vertreter dieser Substanzklasse, dem Cystamin (Ia), führte die Cyanidbehandlung neben Cysteamin (IIa) nicht zum β-Rhodan-äthylamin (IIIa), sondern zum 2-Amino-thiazolin (V).



IV



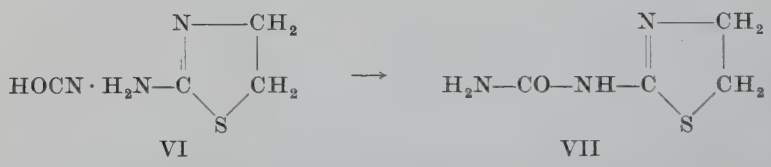
V

Damit ergibt diese Reaktionsfolge einen neuartigen Weg in die Thiazolinchemie, der auch präparativ genutzt werden kann[3].

[2] *A. Schöberl, M. Kawohl* und *R. Hamm*, Chem. Ber. **84**, 571 (1951).

[3] DBP 910650 (1951), Fa. Knoll A. G., Ludwigshafen/Rh., Erf. *A. Schöberl*, „Verfahren zur Herstellung von 2-Amino-thiazolinen bzw. Thiazolidon-(2)-imiden und deren Salzen".

Letztere Möglichkeit erweist sich vor allem dann als brauchbar, wenn durch gleichzeitige Oxydation des primär entstehenden Thiols (II) während der Kaliumcyanideinwirkung dafür Sorge getragen wird, daß eine praktisch vollständige Überführung des Disulfids in das 2-Aminothiazolinderivat erfolgt. So gelang beispielsweise beim Cystin eine wesentliche Ausbeutesteigerung[4]. Als diese „oxydative Cyanidspaltung", bei der wir uns des Wasserstoffsuperoxyds bedienten, auf das *Cystamin* (Ia) übertragen wurde, fiel aus den noch alkalischen Lösungen eine schön kristallisierende, schwer lösliche Verbindung aus, die als das cyansaure Salz von 2-Amino-thiazolin (VI) identifiziert wurde[5]. Die Möglichkeit zur Bildung dieses cyansauren Salzes, das mit Pikrinsäure das Pikrat der Base (V) lieferte, war dadurch gegeben, daß H_2O_2 in unseren Systemen eine teilweise Oxydation von Cyanid zu Cyanat bewirkt. Bei seinem Schmp. von 97° lagert es sich rasch und ziemlich quantitativ in N-Thiazolinyl-harnstoff (VII, 2-Ureido-thiazolin) vom Schmp. 166 bis 167° um[6]. Diese Umwandlung erfolgt auch beim Erwärmen des Salzes in wäßriger Lösung [Gl. (2)]:



(2)

Das Harnstoffderivat (VII) ist in Wasser schwerer löslich als das cyansaure Salz (VI). Die Substanzen lassen sich durch Vergleich ihrer Pikrate gut unterscheiden. Zur direkten Darstellung von N-Thiazolinylharnstoff (VII) eignet sich die Umsetzung von Aminothiazolin mit Nitroharnstoff oder mit Kaliumcyanat.

2-Aminothiazolin (V) ist gegen schwache und stärkere Alkalien in der Kälte beständig. Erst beim Erwärmen mit 2 n Natronlauge erfolgt Ringsprengung zum Thiol (β-Ureidoäthylmercaptan (VIII, N-β-Mercaptoäthyl-harnstoff), das nach der Oxydation zum Disulfid als Di-(β-ureidoäthyl)-disulfid (IX) isoliert wurde [Gl. (3)]:

$$\mathrm{V} \xrightarrow{+\,OH^-} \underset{\text{VIII}}{HS—CH_2—CH_2—NHCONH_2} \xrightarrow{+\,H_2O_2} \rightarrow \underset{\text{IX}}{(H_2NCONH—CH_2—CH_2—S—)_2} \qquad (3)$$

[4] *A. Schöberl* und *R. Hamm*, Chem. Ber. **81**, 210 (1948).

[5] An den ersten Versuchen hierüber beteiligte sich mein früherer Mitarbeiter Dr. *R. Hamm*, jetzt Kulmbach, Bundesforschungsanstalt für Fleischwirtschaft.

[6] Die Umlagerung kann im Schmelzpunktsröhrchen beobachtet werden.

Das Disulfid (IX) kann entweder nach der Methode von *Mills* und *Bogert*[7] aus Cystamin und Nitroharnstoff oder aus Cystaminhydrochlorid mit Kaliumcyanat dargestellt werden.

Nach Beobachtungen von *Crawhall* und *Elliot*[8], die sich mit Thiazolinringsprengungen eingehend beschäftigt haben, besteht der erste Schritt dieser Hydrolyse in der Addition des nucleophilen OH-Ions an das C-Atom 2 des Ringes. Die Natur der Substituenten in der 2-Stellung bestimmt dann, ob die Ringsprengung zwischen S- und C-Atom oder zwischen N- und C-Atom stattfindet.

Im Falle des Cystins (Ib) haben vor Abschluß unserer eigenen Versuche *Behringer* und *Zillikens*[9] einen eindeutigen synthetischen Beweis für die erstmalig von uns vorgeschlagene heterocyclische Formulierung (IV) der sogenannten „λ-Amino-β-rhodan-propionsäure" (IIIb) von *Mauthner*[10] mitgeteilt. Diese Synthese beruht im Prinzip auf der Addition von Isothioharnstoff an die Doppelbindung in λ-Chloracrylsäure (bzw. deren Methylester) unter Bildung von S-(β-Chlor-β-carboxy-äthyl)-iso-thioharnstoff und dessen Cyclisierung durch Natronlauge, verd. Ammoniak oder Natriumhydrogencarbonat zur 2-Amino-thiazolin-carbonsäure-(4) (IV). Selbstverständlich wurde dabei eine inaktive Säure erhalten.

Jedoch bestand bezüglich des Kristallwassergehaltes unserer aktiven und der racemischen, synthetisierten Aminothiazolincarbonsäure noch eine Diskrepanz. *Behringer* und *Zillikens*[9] zweifelten den Gehalt von 1 Mol Kristallwasser bei der aktiven Säure an, weil sie bei ihrer synthetischen Verbindung und auch bei einem aus aktivem Cystin nach unserem Verfahren gewonnenen Präparat einen Wassergehalt von 3 Molen fanden. Es mußte daher der Wassergehalt verschiedener Präparate in Vergleichsversuchen überprüft werden, wobei verschiedene Bestimmungsmethoden herangezogen wurden. Unsere Ergebnisse weisen eindeutig aus, daß sich aktive L-Säure und inaktive Säure in ihrem Kristallwassergehalt unterscheiden, wie das auch in anderen Beispielen der Literatur bekannt ist. Die D,L-Aminothiazolincarbonsäure kristallisiert als Racemat mit 3 Molen Kristallwasser, die mit dem *Karl-Fischer*-Reagens erfaßbar sind, und die im Hochvakuum bei höherer Temperatur in kurzer Zeit abgegeben werden. 2 Mole davon sind aber locker gebunden, wie das auch *Behringer* und *Zillikens* feststellten. Nur diese werden im Vakuumexsikkator bei Raumtemperatur in 2 bis 3 Tagen abgespalten. Die aktive 2-Amino-thiazolin-carbonsäure-(4) dagegen kristallisiert, wie bereits mitgeteilt, stets nur mit einem Mol Kristallwasser.

[7] *E. J. Mills* und *M. T. Bogert*, J. Amer. Chem. Soc. **63**, 1173 (1940).
[8] *J. C. Crawhall* und *D. F. Elliot*, J. Chem. Soc. London **1952**, 3094.
[9] *H. Behringer* und *P. Zillikens*, Ann. Chem. **574**, 140 (1951).
[10] *J. Mauthner*, Z. physiol. Chem. **78**, 28 (1912).

Der gegenteilige Befund von *Behringer* und *Zillikens*[9] ist darauf zurückzuführen, daß diese Autoren bei ihrer Cyanidspaltung ein weitgehend racemisiertes Cystin verwendeten[11]. Bei der Aufarbeitung einer solchen Spaltung von D,L-Cystin macht sich die viel geringere Löslichkeit der inaktiven Säure stark bemerkbar. Es erübrigt sich dabei auch die Fällung als Kupfer(II)-salz, da die Säure direkt als schwer löslicher Niederschlag in Form des Trihydrats mit etwa 50%iger Ausbeute anfällt. Die inaktive Aminothiazolincarbonsäure bildet natürlich ebenfalls ein schwer lösliches, fliederfarbiges Kupfersalz, das jedoch im Gegensatz zur aktiven Säure kristallwasserfrei ist.

An dieser Stelle sei die Bemerkung eingeschaltet, daß es nicht gelang, die SS-Bindung im *β,β,β',β'-Tetramethylcystin*, dem sogenannten Penicillamin-disulfid, durch Kaliumcyanid aufzubrechen.

Als Beispiel für ein acyliertes Cystamin wurde dann zunächst das *N,N'-Dibenzoylcystamin* (Ic) untersucht, aus dem durch Kaliumcyanideinwirkung *β*-N-Benzoylamino-äthylmercaptan (IIc) und *β*-N-Benzoylamino-äthylrhodanid (IIIc) entstehen sollten. Diese Spaltung wurde in methanolischer Lösung unter Zusatz von Bleiacetat durchgeführt, wobei sich nach geringer Erwärmung in 50- bis 60%iger Ausbeute das hellgelbe Mercaptid $(C_6H_5CONHCH_2CH_2S)_2Pb$ bildete. Bei einer nachträglichen Fällung des Mercaptids mit Bleiacetat entsteht zunächst ein orange gefärbter Niederschlag, der sich rasch in die gelbe Form umwandelt. Aus dem Mercaptid wurde durch Zersetzen mit H_2S in Methanol das freie N-Benzyl-cysteamin (IIc) dargestellt; zu seiner weiteren Identifizierung wurde das Mercaptan mit 2,4-Dinitro-chlorbenzol und mit Benzylchlorid in Thioäther übergeführt. Benzylchlorid eignete sich auch an Stelle von Bleiacetat zum direkten Abfangen des Mercaptans während der Cyanidspaltung als *β*-N-Benzoylaminoäthyl-benzyl-sulfid. Die Acetylierung des Mercaptans (IIc) mit Essigsäureanhydrid lieferte die S-Acetylverbindung N-Benzoyl-S-acetyl-cysteamin, das mit Nitroprussidnatrium in wäßrig-ammoniakalischer Lösung eine verzögerte SH-Reaktion zeigt[12] und in einem geeigneten Medium bei Gegenwart

[11] Auf Vorschlag des einen von uns *(Sch.)* (Brief vom 6. Oktober 1952) bestimmten *Behringer* und *Zillikens* nachträglich die Drehung des von ihnen durch Säurehydrolyse von Haaren dargestellten Cystins und fanden nur $[\alpha]_D^{19,4} = -120 \pm 2{,}5°$ (in 1 n HCl) statt eines Sollwertes von etwa $-224°$ (briefliche Mitteilung vom 18. November 1952). Es ist daher verständlich, daß aus diesem Präparat nur racemische Aminothiazolincarbonsäure, die eben als Trihydrat kristallisierte, erhalten wurde. Bei der Darstellung von Cystin durch zu lange Säurehydrolyse von Haaren besteht immer die Gefahr einer teilweisen Racemisierung.

[12] Vgl. *F. Lynen, E. Reichert* und *L. Rueff*, Ann. Chem. **574**, 1 (1951). — *F. Lynen*, ebenda **574**, 33 (1951). — *Th. Wieland* und *E. Bokelmann*, ebenda **576**, 20 (1952). — *A. Schöberl* und *M. Stock*, Ber. dtsch. chem. Ges. **73**, 1240 (1940).

von NH_4OH eine keratolytische Wirksamkeit etwa gegenüber Haaren besitzt, das heißt zur Haarverformung („Dauerwelle") brauchbar ist.

Auch das 2. Spaltprodukt der Reaktion, das β-N-Benzoylaminoäthylrhodanid (IIIc), konnte nach Abtrennen des Mercaptids und Entfernung des überschüssigen Bleis aus dem Trockenrückstand isoliert werden. Die N-Benzoylierung des Aminorhodanids, das auch durch Umsetzung von β-N-Benzoylaminoäthylbromid mit Kaliumrhodanid zugänglich ist, verhindert also hier die Cyclisierung zum Thiazolinderivat. Während der Thiocyansäureester (IIIc) unseren Kaliumcyanidlösungen gegenüber stabil war, wird er bei der Behandlung mit stärkeren Alkalien hydrolytisch gespalten und bildet dabei neben wenig Mercaptan in guter Ausbeute Dibenzoylcystamin (Ic)[13]. Die Reaktionsfolge kann für die Darstellung von Cystamin ausgenutzt werden, wie inzwischen auch von *Eldjarn*[14] anläßlich der Herstellung von ^{35}S-markiertem Cystamin (Ia) berichtet wurde. Der erste Schritt der Alkalieinwirkung auf Rhodanide[15] dürfte eine Hydrolyse zu Mercaptan und Cyansäure sein:

$$RSCN + OH^- \rightarrow RS^- + HOCN.$$

Für die sich anschließende Disulfidbildung bestehen verschiedene Möglichkeiten (Luftoxydation des Thiols oder Oxydation mit Cyanat, Umsetzung zwischen Thiol und unverändertem Rhodanid)[16].

Die Cyanidspaltung von *N,N'-Diacetyl-cystamin* (Id), das durch Acetylierung von Cystamin mit Essigsäureanhydrid zugänglich ist[17], führte in methanolischer Lösung[18] in Gegenwart von Bleiacetat ebenfalls zu dem erwarteten Mercaptid des N-Acetyl-cysteamins (IId), das in orange gefärbten Blättchen kristallisiert und trocken beständig ist. Beim Stehenlassen in der Mutterlauge wandelte es sich in einigen Tagen in eine gelbe Modifikation um. Versuche zur Isolierung des β-N-Acetylaminoäthyl-rhodanids (IIId) oder eines Umwandlungsproduktes davon aus den Mutterlaugen schlugen hier allerdings fehl. Vielleicht erleidet diese sicherlich instabile Rhodanverbindung Sekundärreaktionen nach Art des verwandten β-N-Acetylaminoäthyl-bromids[19].

Übersichtlicher verlief wiederum die Einwirkung von Kaliumcyanid auf Di-(β-ureidoäthyl)-disulfid (Ie und IX). Die Spaltung lieferte in

[13] Beim Kochen in ammoniakalischen Lösungen erfolgte nur Disulfidbildung.

[14] *L. Eldjarn*, Acta Chem. Scand. **5**, 677 (1951).

[15] Vgl. *D. S. Tarbell* und *D. P. Harnisch*, Chem. Rev. **49**, 79 (1951).

[16] *A. Schöberl* und *A. Wagner* in „Methoden der organischen Chemie" *(Houben-Weyl-E. Müller)*, 4. Aufl., Bd. IX, S. 69. Stuttgart: 1955.

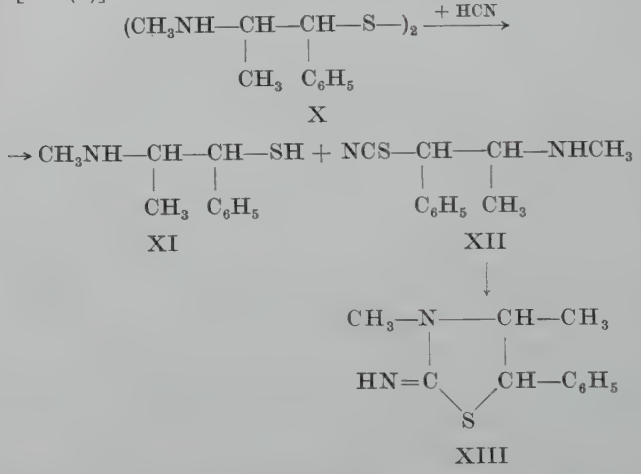
[17] Vgl. *S. Gabriel*, Ber. dtsch. chem. Ges. **24**, 1117 (1891). — *R. Kuhn* und *G. Quadbeck*, Chem. Ber. **84**, 844 (1951).

[18] In wäßriger Lösung kann hier infolge Zersetzungsreaktionen nicht gearbeitet werden.

[19] *S. Gabriel*, Ber. dtsch. chem. Ges. **22**, 2220 (1889).

Methanol bei Gegenwart von Bleiacetat ein blaßgelbes Mercaptid, dessen Ausbeute bei längerer Reaktionsdauer bis auf etwa 90% anstieg. Diese hohe Mercaptidausbeute [sie dürfte nach Gl. (1) nur 50% betragen] spricht bei diesem Beispiel für die Bildung von 2 Molen Mercaptan aus 1 Mol Disulfid, was sicherlich mit der Instabilität des primär entstehenden Rhodanids (IIIe) in alkalischer Lösung zu erklären ist. Das bisher unbekannte β-N-Ureidoäthyl-mercaptan (IIe) konnte aus dem Mercaptid durch Zersetzung mit H_2S dargestellt werden. Seine Identifizierung erfolgte unter anderem durch Überführung in Thioäther mittels 2,4-Dinitrochlorbenzol und mit Benzylchlorid. Mit Essigsäureanhydrid wurde aus ihm das N,S-Diacetyl-β-ureido-äthylmercaptan bereitet. Mit dem wasserlöslichen, keratolytisch wirksamen N-Ureidoäthylmercaptan (VIII) lassen sich Haare glatt verformen und anschließend mit Oxydationsmitteln wieder fixieren (Prinzip der sogenannten „kalten Dauerwellen").

Der Einfluß einer N-Alkylierung im Cystamin auf den Chemismus der Cyanidspaltung wurde am Beispiel des Di-(α-phenyl-β-methyl-β-methylamino-äthyl)-disulfids (X), das aus (—)-Chlor-pseudo-ephedrinhydrochlorid über ein „inneres *Bunte*-Salz" nach *Bretschneider*[20] zugänglich ist, untersucht. Die Cyanideinwirkung sollte bei ihm folgendermaßen verlaufen [Gl. (4)]:



(4)

Da hier beim primär entstehenden Rhodanid (XII) am Stickstoff der CH_3NH-Gruppe nur noch ein wanderungsfähiges H-Atom für die Cyclisierung zur Verfügung steht, war an Stelle des 2-Aminothiazolins ein 2-Imino-thiazolidin (XIII) zu erwarten. Aus den Arbeiten von *Gabriel* und Mitarbeitern kennt man eine Reihe von Cyclisierungen dieser Art[21].

[20] *H. Bretschneider*, Mh. Chem. **81**, 385 (1950).

[21] Vgl. *S. Gabriel* und *R. Stelzner*, Ber. dtsch. chem. Ges. **29**, 2381 (1896). — *W. Marckwald* und *O. Frobenius*, Ber. dtsch. chem. Ges. **34**, 3544 (1901).

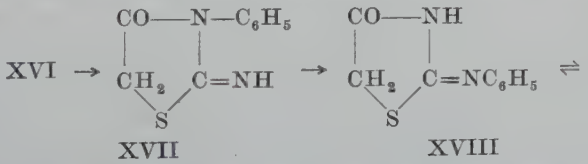
Ferner ist in Patenten der Fa. Knoll A. G.[22] aus der Umsetzung zwischen Chlorephedrin und Alkalirhodanid ein Rhodanid beschrieben, das unterhalb pH 5,4 als offenkettige Verbindung beständig ist, sich aber bei höherem pH in das isomere, cyclische 2-Imino-3,4-dimethyl-5-phenyl-thiazolidin (XIII) umlagert. Dieses Thiazolidin findet als rhodanwasserstoffsaures Salz als Medikament in der Therapie des Bronchialasthmas Verwendung[23].

Für die Cyanidspaltung des Disulfids X erwies sich ein wäßriges Medium vom pH 5 bis 6 am günstigsten. Sie wurde daher in Acetatpuffer vorgenommen. Das entsprechende Mercaptan XI ließ sich als Quecksilber(II)-mercaptid abscheiden. Zur Abtrennung des Thiazolidins (XIII) wurde die verhältnismäßig geringe Löslichkeit des rhodanwasserstoffsauren Salzes der Base ausgenutzt. Das Thiazolidinderivat der Spaltung war mit dem nach dem Patent hergestellten 2-Imino-3,4-dimethyl-5-phenyl-thiazolidin (XIII) identisch. Damit lag eine neue, auch praktisch auswertbare Synthese dieses Thiazolidon-(2)-imides vor[3]. Es konnte überdies auch durch Kaliumcyanidbehandlung des Thioschwefelsäureesters, der aus (—)-Chlorpseudo-ephedrin-hydrochlorid mit Natriumthiosulfat entsteht, gewonnen werden[24]. In der hierbei vorliegenden alkalischen Reaktionslösung erfolgt ebenfalls sofort Cyclisierung der primär gebildeten Rhodanverbindung (XII).

Eine ähnliche Cyclisierung eines Thiocyansäureesters ist auch bei der Cyanidspaltung von *Dithiodiglykolsäureanilid* (XIV) mit im Spiele, die zuerst *Bersin*[25] kurz nach folgender Gl. (5) formulierte, allerdings nur durch Isolierung des Thiols (XV) bewies:

$$\underset{\text{XIV}}{(C_6H_5NH{-}CO\cdot CH_2S{-})_2} \xrightarrow{+\,HCN} \rightarrow \underset{\text{XV}}{C_6H_5NHCOCH_2{-}SH} + \underset{\text{XVI}}{NCS{-}CH_2CONHC_6H_5} \qquad (5)$$

Für das 2. Spaltstück (XVI) hatte *Bersin*[25] einen Ringschluß zum Phenylhydantoin 2-Imino-3-phenyl-thiazolidon-(4) (XVII) angenommen [Gl. (6)]:

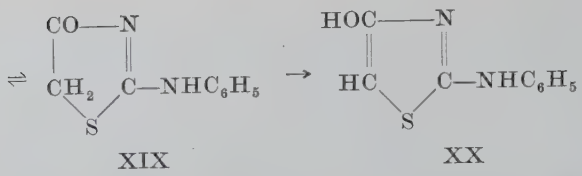


[22] USP. 2558068 (1949) und DBP. 841149 (1949), Fa. Knoll A. G., Ludwigshafen/Rh., Erf. *A. Wolf*.

[23] *A. Kraushaar*, Ärztl. Wschr. **5**, 779 (1950). — *F. Hein*, Klin. Wschr. **30**, 760 (1952). Vgl. die Priatanpräparate der Fa. Chem. Werke Minden i. W.

[24] *H. B. Footner* und *S. Smiles*, J. Chem. Soc. London **127**, 2881 (1925).

[25] *Th. Bersin* in „Ergebnisse der Enzymforschung", herausgeg. von *F. F. Nord* und *R. Weidenhagen*, Bd. IV, S. 68. Leipzig. 1935.



XIX XX (6)

Es ist in der Tat lange bekannt[26], daß das Rhodanacetanilid (XVI) einen Ringschluß zu einem Thiazolidon (XVII) erleidet. Jedoch stabilisiert sich auch diese Verbindung unter Bildung von 2-Phenyliminothiazolidon-(4) (XVIII) bzw. 2-Phenylamino-thiazolon-(4) (XIX), das wegen der sicherlich vorliegenden Aromatisierungstendenz des Systems wohl besser als 2-Phenylamino-4-hydroxythiazol (XX) zu formulieren ist.

Bei der Wiederholung der Einwirkung von Kaliumcyanid auf Dithiodiglykolsäureanilid isolierten wir einwandfrei die beiden erwarteten Spaltprodukte Thioglykolsäureanilid (XV) und 2-Phenylamino-4-hydroxythiazol (XX).

Experimenteller Teil

1. „Oxydative Cyanidspaltung" von Cystamin (Ia)

5 g (0,065 Mol) Cysteamin in 100 ml Wasser wurden unter Eiskühlung langsam mit 3%iger H_2O_2-Lösung bis zur negativen SH-Reaktion mit Nitroprussidnatrium (= NPN) oxydiert und mit 13 g (0,2 Mol) Kaliumcyanid versetzt. Nach 10 Min. wurde das nunmehr neu entstandene Mercaptan wiederum unter Kühlung in gleicher Weise oxydiert und diese Nachoxydation in Abständen von 10 Min. mehrmals wiederholt, bis auch nach längerem Stehen im Eisschrank die SH-Reaktion kaum noch stärker wurde. Aus der Lösung schieden sich dabei 2,4 g cyansaures 2-Aminothiazolin (VI) in farblosen, groben Nadeln ab; Schmp. 97°. Eine wäßr. Lösung des Salzes lieferte mit Pikrinsäure das goldgelbe Pikrat des 2-Aminothiazolins vom Schmp. 235°.

$C_4H_7ON_3S$ (145,2). Ber. N 28,95. Gef. N 28,93.

2. Umlagerung von cyansaurem 2-Aminothiazolin (VI) in N-Thiazolinyl-harnstoff (VII)

Bei der Schmp.-Bestimmung mit dem Salz bemerkte man unmittelbar nach dem Durchschmelzen bei 97° ein Wiedererstarren zu einer undurchsichtigen weißen Masse, die beim weiteren Erhitzen dann einen Schmp. von 166 bis 167° zeigte. Die gleiche Umwandlung trat auch beim Umkristallisieren bei höherer Temperatur, z. B. aus siedendem Wasser, ein. — Eine größere Menge des cyansauren Salzes wurde kurze Zeit über den Schmp. erhitzt. Das Umlagerungsprodukt ist eine sehr schwache Base von begrenzter Wasserlöslichkeit. Mischschmp. mit Thiazolinyl-harnstoff keine Depression. Aus der wäßr. Lösung erhält man mit Pikrinsäure ein zitronengelbes Pikrat vom Schmp. 186° (Mischschmp. keine Depression).

[26] *H. L. Wheeler* und *T. B. Johnson*, Amer. Chem. J. **28**, 138 (1902). — *G. Frerichs* und *H. Beckurts*, Arch. Pharmaz. **238**, 615 (1900).

3. N-Thiazolinylharnstoff

a) 2 g (0,02 Mol) 2-Aminothiazolin und 2,6 g (0,04 Mol) Nitroharnstoff[27] wurden in 50 ml Wasser allmählich zum Sieden erhitzt, wobei eine Gasentwicklung zu beobachten war, und dann 1 Std. unter Rückfluß gekocht. Die filtrierte Lösung engte man im Vak. bis zur Auskristallisation des Thiazolinyl-harnstoffs ein. Ausbeute nach mehrstünd. Stehen im Eisschrank und Waschen mit Wasser, Äthanol und Äther 0,7 g = 25% d. Th. Schmp. 167 bis 168°.

b) 1,8 g (0,01 Mol) 2-Amino-thiazolin-hydrobromid und 0,8 g (0,01 Mol) Kaliumcyanat wurden in 15 ml Wasser 1 Std. im siedenden Wasserbad erhitzt. Der beim Abkühlen entstandene Kristallbrei wurde abgesaugt und gewaschen. Schmp. 167°. Mischschmp. mit dem unter a erhaltenen Produkt 167°. Der Thiazolinylharnstoff ist in kaltem Wasser ziemlich schwer löslich, gut löst er sich in Methanol und Äthanol.

$C_4H_7ON_3S$ (145,2). Ber. N 28,95. Gef. N 28,77.

4. Oxydation von Cyanid zu Cyanat mit Wasserstoffsuperoxyd

Zu 2,50 g Kaliumcyanid in 30 ml Wasser wurden im Laufe 1 Std. unter Eiskühlung 6 ml 15%ige H_2O_2-Lösung zugetropft. Nach dem Stehen über Nacht bei Raumtemp. füllte man in einem Meßkolben auf 50 ml auf. 10 ml von dieser Lösung wurden zur vollständigen Fällung von Cyanid und Cyanat mit einem Überschuß an Silbernitratlösung versetzt. Beim Ansäuern mit verd. Salpetersäure löste sich das Silbercyanat wieder auf. Der Silbercyanidniederschlag wurde quantitativ gesammelt und getrocknet. Er wog 0,5560 g = 48% d. Th.

5. Spaltung von 2-Aminothiazolin durch Alkali

3 g 2-Amino-thiazolin-hydrobromid wurden mit 30 ml 2 n NaOH 1 Std. auf dem Wasserbad erhitzt. In der abgekühlten Lösung oxydierte man das entstandene Thiol durch Zutropfen von 3%iger H_2O_2-Lösung. Dann wurde mit 2 n HCl neutralisiert und im Vak. bis zur Kristallisation eingeengt. Nach längerem Stehen wurde das Di-(β-ureidoäthyl)-disulfid (IX) abgesaugt. Schmp. 163°. Mischschmp. keine Depression.

6. Di-(β-ureidoäthyl)-disulfid (IX)

3 g (0,013 Mol) Cystaminhydrochlorid und 3 g (0,037 Mol) Kaliumcyanat wurden in 30 ml Wasser 30 Min. auf dem siedenden Wasserbad erwärmt. Beim Abkühlen kristallisierten 2 g des Disulfids aus, die Mutterlauge lieferte beim Einengen nochmals 1 g. Gesamtausbeute rund 94% d. Th. Schmp. 165°. Mischschmp. mit einem nach *Mills* und *Bogert*[7] hergestellten Präparat 165°. Acetylierung: 0,5 g Disulfid IX wurden mit 5 ml Essigsäureanhydrid $^3/_4$ Stdn. unter Rückfluß gekocht. Beim Abkühlen kristallisierte die Diacetylverbindung aus. Schmp. 205° aus Methanol. Gegen Natriumplumbitlösung ist diese Verbindung erheblich beständiger als das Ausgangsdisulfid.

$C_{10}H_{18}O_4N_4S_2$ (322,4). Ber. S 19,89. Gef. S 20,18.

[27] *J. Thiele* und *A. Lachmann*, Ann. Chem. **288**, 281 (1889).

7. Cyanidspaltung von inaktivem Cystin

4,2 g (0,0175 Mol) inaktives Cystin[28] und 6,8 g (0,105 Mol) Kaliumcyanid in 180 ml Wasser blieben 1 Std. stehen. Dann tropfte man in die Lösung 15%ige H_2O_2-Lösung ein, bis die SH-Reaktion mit NPN negativ war. Dieses Nachoxydieren wurde halbstündlich wiederholt, bis auch nach längerem Stehen keine deutliche SH-Reaktion mehr auftrat. Der Verbrauch an H_2O_2-Lösung betrug insgesamt 11 ml. Die Lösung verfärbte sich während der Reaktion gelblich. Nach 2 Stdn. wurde sie mit Eisessig neutralisiert und heiß mit Carboraffin entfärbt. Beim Abkühlen des Filtrats fiel das Trihydrat der inaktiven 2-Amino-thiazolin-carbonsäure-(4) (IV) in weißen Blättchen aus. Einengen der Mutterlauge im Vak. vervollständigte die Kristallisation. Ausbeute 3,4 g = 50% d. Th.

$C_4H_6O_2N_2S \cdot 3\,H_2O$ (200,2). Ber. S 16,01. Gef. S 15,63.

Zur Herstellung des Kupfersalzes wurde eine wäßr. Lösung der Säure mit Kupfer(II)-acetatlösung gefällt. Der fliederfarbene Niederschlag wurde abfiltriert, mit heißem Wasser, Äthanol und Äther gewaschen und an der Luft getrocknet. Im Hochvak. bei 110° wurde kein Gewichtsverlust beobachtet.

$(C_4H_5O_2N_2S)_2Cu$ (353,8). Ber. Cu 17,96. Gef. Cu 17,95[29].

8. Kristallwasserbestimmungen an inaktiver 2-Amino-thiazolin-carbonsäure-(4)

Die unter 7 dargestellte Säure wurde nochmals aus Wasser umkristallisiert und an der Luft getrocknet[30].

a) Es wurde in der Trockenpistole im Ölpumpenvak. über P_2O_5 5 Stdn. bei 65° und anschließend 15 Stdn. bei Raumtemp. getrocknet: 207,97 (125,47) mg ergaben einen Gewichtsverlust von 55,05 (33,12) mg. Gef. 26,44% H_2O.

b) Titration nach der *Karl-Fischer*-Methode: 33,55 (37,10) mg verbrauchten 4,20 (4,50) ml Reagens (1 ml = 2,23 mg H_2O). Gef. 26,73% H_2O, ber. 26,99% H_2O (für Trihydrat).

c) Im Vakuumexsikkator über P_2O_5 nach 36 Stdn.: 226,32 mg ergaben einen Gewichtsverlust von 43,46 mg. Gef. 19,20% H_2O.

9. Kristallwasserbestimmungen an aktiver 2-Amino-thiazolin-carbonsäure-(4)

Die nach *Schöberl* und *Hamm*[4] aus L-Cystin gewonnene aktive Säure kristallisierte man nochmals aus Wasser um und trocknete an der Luft.

a) Trocknung wie unter 8 a: 136,79 mg ergaben einen Gewichtsverlust von 15,45 mg. Gef. 11,30% H_2O.

b) Titration nach der Methode von *Karl Fischer*: Die Substanz wurde in ein trockenes Reagensglas eingewogen. Dann ließ man das Reagens[31] aus der Bürette direkt auf die Substanz laufen, bis ein Farbumschlag von hellgelb nach bräunlich zu erkennen war. Gegen Ende der Titration mußte die Lösung mit einem dünnen Glasstab durchmischt werden, ehe man mit

[28] Dargestellt aus L-Cystin durch Kochen mit Salzsäure nach *L. Hollander* und *V. du Vigneaud*, J. Biol. Chem. **94**, 244 (1931).

[29] Mittelwert aus 5 jodometrischen Bestimmungen.

[30] Ein Vergleichspräparat überließ freundlicherweise Herr *H. Behringer*, München.

[31] Gestiftet von der Fa. E. Merck, Darmstadt.

den letzten Tropfen den Endpunkt bestimmte: 138,58 (40,30) mg verbrauchten 6,05 ml (1 ml = 2,24 mg H_2O) bzw. 2,3 ml (1 ml = 2,0 mg H_2O) Reagens. Gef. 11,32% H_2O, ber. 10,97% H_2O (für Monohydrat).

c) Im Vakuumexsikkator über P_2O_5 nach 36 Stdn.: 238,48 mg verloren 2,68 mg = 1,12% der Einwaage.

10. D,L-Tetramethylcystin (Penicillamindisulfid)

Durch die Lösung von 6 g D,L-β,β-Dimethylcystein-hydrochlorid[32] in 40 ml Wasser mit einem Zusatz von verd. Ammoniak (pH 9) und einer Spur Eisen(III)-chlorid wurde bis zur Durchoxydation Luft geblasen. Dann engte man im Vak. zur Trockene ein. Der Rückstand wurde mit wenig Wasser aufgenommen und das Disulfid durch Äthanolzugabe gefällt. Ausbeute 4,5 g = 94% d. Th.[33]. Tetramethylcystin wurde von wäßrigen Kaliumcyanidlösungen nicht angegriffen. Jedoch liefert Dimethylcystein mit NPN die für Thiole charakteristische Farbreaktion.

11. β-N-Benzoylamino-äthylrhodanid (IIIc)

14,6 g (0,064 Mol) β-N-Benzoylaminoäthylbromid und 7,5 g (0,077 Mol) Kaliumrhodanid wurden in 100 ml Methanol 1 Std. unter Rückfluß gekocht und das ausgefallene Kaliumbromid abfiltriert. Dem durch Abdampfen im Vak. erhaltenen Rückstand wurde das Rhodanäthylbenzamid durch Extraktion mit Benzol entzogen. Beim Abkühlen kristallisierten 7,5 g in feinen Nadeln aus. Nach mehrmaligem Umlösen aus Wasser und Benzol Schmp. 78°.

$C_{10}H_{10}ON_2S$ (206,3). Ber. C 58,25, H 4,89, N 13,58, S 15,55.
Gef. C 58,00, H 4,65, N 13,62, S 16,07, 15,19.

Umsetzungen mit dem Rhodanid IIIc:

a) Eine Lösung von Benzoylaminoäthylrhodanid wurde mit 2 n NaOH kurze Zeit zum Sieden erhitzt. Bereits bei Zugabe der Natronlauge trübte sich die Lösung und beim weiteren Erhitzen fiel das Dibenzoylcystamin[34] vom Schmp. 130° aus. Die SH-Reaktion in der Mutterlauge war positiv.

b) 0,5 g Benzoylaminoäthylrhodanid wurden in 50 ml verd. Ammoniak 10 Min. gekocht. Dabei trübte sich die Lösung und es kristallisierten 0,32 g (74% d. Th.) Dibenzoylcystamin aus. SH-Reaktion in Mutterlauge negativ.

c) 0,5 g Benzoylaminoäthylrhodanid wurden 6 Stdn. mit 30 ml halbkonz. Salzsäure unter Rückfluß gekocht. Beim Erkalten der Lösung kristallisierte Benzoesäure aus. Das in der Lösung gebildete Mercaptan wurde mit 0,1 n Jodlösung zum Disulfid oxydiert. Die Lösung lieferte dann mit Pikrinsäure das Cystaminpikrat.

d) Benzoylaminoäthylrhodanid wurde kurze Zeit in der Hitze in salzsaurer Lösung mit Zinkstaub behandelt. Das Filtrat verbrauchte sofort 0,1 n Jodlösung. Dabei trat Trübung auf und Dibenzoylcystamin kristallisierte aus.

---

[32] Gestiftet von der Fa. Kalle & Co., Biebrich a. Rh.

[33] Vorschrift nach einer Privatmitteilung der Fa. Merck & Co., Inc., New York.

[34] *W. Coblentz* und *S. Gabriel*, Ber. dtsch. chem. Ges. **24**, 1122 (1891).

12. Cyanidspaltung von N,N'-Dibenzoylcystamin (Ic)

a) Eine methanol. Lösung von 3 g (0,0083 Mol) Dibenzoylcystamin und 3 g (0,046 Mol) Kaliumcyanid wurde 1/4 Std. auf 50 bis 60° erwärmt. Die SH-Reaktion mit NPN war dann stark positiv. Man fügte jetzt einen Überschuß an methanol. Bleiacetatlösung (50 g krist. Bleiacetat in 100 ml Methanol) zu, wobei ein orange gefärbter Niederschlag entstand, dessen Farbe nach wenigen Sek. in hellgelb umschlug. Nach längerem Stehen fiel aus dem Filtrat wieder etwas gelber Niederschlag aus. Beide Fällungen ergaben zusammen (mit Methanol und Äther gewaschen und getrocknet) 2,9 g (62% d. Th.).

$C_{18}H_{20}O_2N_2S_2Pb$ (567,7). Ber. N 4,94. Gef. N 4,83.

Jodometrische Titration: 49,5 mg (in 5 ml Eisessig) verbrauchten 1,88 ml 0,1 n Jodlösung (ber. 1,74 ml).

Zur Darstellung des *N-Benzoylcysteamins (IIc)* wurde in die Aufschlämmung von 1,2 g Bleimercaptid in Wasser H_2S eingeleitet und die Lösung nach Abtrennen des Bleisulfids im Vak. eingeengt. Es blieben 0,59 g farbloses Öl mit typischem Mercaptangeruch zurück, das beim Anreiben in feinen Nadeln kristallisierte. Reinigung durch 2malige Umkristallisation aus Benzol; Schmp. 110°. Reinheitskontrolle durch jodometrische Titration in Eisessig unter Eiskühlung. — Zur Darstellung eines Thioäthers wurde das Mercaptan in Methanol-Wasser bei Gegenwart von NaOH mit 2,4-Dinitrochlorbenzol umgesetzt. Der Thioäther ist blaßgelb und kann aus Benzol oder Aceton umkristallisiert werden. Feine Nadeln, Schmp. 180°.

$C_{15}H_{13}O_5N_3S$ (347,3). Ber. N 12,10, S 9,23. Gef. N 11,83, S 8,97.

b) Einer noch etwas warmen Lösung von 2 g (0,031 Mol) Kaliumcyanid und 2 g (0,006 Mol) Dibenzoylcystamin in Methanol wurden 4 ml (0,035 Mol) Benzylchlorid zugesetzt. Sogleich fiel Kaliumchlorid aus. Es wurde noch 10 Min. im siedenden Wasserbad erhitzt und vom KCl abgetrennt. Beim Versetzen mit dem gleichen Volumen Wasser trat Entmischung ein und es setzte sich ein dickflüssiges, farbloses Öl ab, das bei Eiskühlung fast völlig durchkristallisierte. Der Kristallbrei wurde nochmals mit Wasser behandelt. Ausbeute an Benzylthioäther 1,82 g (60% d. Th.). Schmp. 75° aus Methanol (nach Literatur 78 bis 80°[35]).

$C_{16}H_{17}ONS$ (271,4). Ber. N 5,16. Gef. N 5,25.

c) 1,25 g (0,0035 Mol) Dibenzoylcystamin und 1,25 g (0,019 Mol) Kaliumcyanid wurden in überschüssiger methanol. Bleiacetatlösung gelöst und etwa 1/2 Std. auf 50 bis 60° erwärmt. Nach dieser Behandlung ließen sich 1,15 g des hellgelben Mercaptids abtrennen (96% d. Th.). Das Filtrat wurde mit Eisessig auf pH 6 bis 7 eingestellt und im Vak. zur Trockene eingedampft. Aus dem festen Rückstand konnte die Rhodanverbindung (IIIc) durch Auskochen mit Benzol extrahiert werden. Abdunsten des Benzols lieferte zunächst ein Öl, das aber kristallisierte. Nadeln aus heißem Wasser, Schmp. 74° (Mischschmp. keine Depression).

13. N-Benzoyl-S-acetyl-cysteamin

N-Benzoyl-cysteamin (IIc) wurde mit Essigsäureanhydrid 1 Std. unter Rückfluß gekocht. Nach Abdestillation des überschüssigen Anhydrids blieb

[35] *W. Michels*, Ber. dtsch. chem. Ges. **25**, 3048 (1892), erhielt den Thioäther durch Benzoylierung von β-Aminoäthyl-benzyl-sulfid.

eine weiße, zähe und mit feinen Nadeln durchsetzte Masse zurück, die durch Verreiben mit Äther gereinigt wurde. Schmp. 82° (unscharf). Die Substanz ist schwerlöslich in Äther, leichtlöslich in Methanol und Benzol und einigermaßen löslich in Wasser.

$C_{11}H_{13}O_2NS$ (223,3). Ber. N 6,27. Gef. N 6,35.

Wird eine wäßr. Lösung dieses diacylierten Cysteamins mit NPN und verd. Ammoniak versetzt, so färbt sie sich langsam bei Raumtemp. violett. Die Schnelligkeit der Farbvertiefung hängt von der Ammoniakkonzentration ab.

Keratolytische Wirksamkeit: Eine wäßr.-methanol., schwach ammoniakal. Lösung von N-Benzoyl-S-acetyl-cysteamin ließ man auf eine gewaschene, um einen Glasstab gewickelte Haarsträhne etwa $^1/_2$ Std. bei 40° einwirken. Die anfangs klare Lösung trübte sich und das Haar verklebte durch das entstehende Dibenzoylcystamin. Daher mußte das Haar vor dem Stabilisieren mit 3%iger H_2O_2-Lösung gut mit Methanol gewaschen werden. Die Kräuselung des Haares war aber gut gelungen.

14. N,N'-Diacetylcystamin (Id)

3 g (0,0135 Mol) Cystaminhydrochlorid, 3,63 g (0,027 Mol) Natriumacetat und 15 ml Essigsäureanhydrid wurden 10 Min. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abtrennen des dabei ausfallenden Kochsalzes wurde das Anhydrid im Vak. abdestilliert. Es blieben 4,11 g fast farbloses Öl zurück, das beim Anreiben kristallisierte. Ausbeute nach dem Umlösen aus Benzol fast 90% d. Th. Schmp. 87° (entsprechend der Angabe in der Literatur[17]).

$C_8H_{16}O_2N_2S_2$ (236,4). Ber. S 27,13. Gef. S 26,83.

15. Cyanidspaltung von N,N'-Diacetylcystamin (Id)

1 g (0,0042 Mol) Diacetylcystamin und 1 g (0,015 Mol) Kaliumcyanid wurden mit 10 ml methanol. Bleiacetatlösung 10 Min. unter Rückfluß erhitzt. Schon beim Erwärmen der anfangs klaren Lösung begann das orange gefärbte, in Blättchen kristallisierende Mercaptid auszufallen; seine Menge nahm während der Reaktion rasch zu. Schließlich konnten 0,92 g des Bleimercaptids abgesaugt werden. Das Filtrat ergab durch wiederholtes Erwärmen und Abkühlen weitere 0,26 g. Gesamtausbeute 63% d. Th. (bezogen auf die Zusammensetzung $(RS—)_2Pb$). Im gepreßten Zustand glitzert das Mercaptid wunderschön golden.

Jodometrische Titration: 19,3 mg Mercaptid verbrauchten in 10 ml verd. Schwefelsäure 0,98 ml 0,1 n Jodlösung (ber. 0,87 ml).

16. Cyanidspaltung von Di-(β-ureidoäthyl)-disulfid (Ie)

Eine Lösung von 2,2 g (0,0093 Mol) dieses Disulfids in Methanol und eine solche von 2 g (0,031 Mol) Kaliumcyanid und 5 g (0,013 Mol) krist. Bleiacetat in Methanol wurden bei Raumtemp. zusammengegeben. Bereits nach 3 Min. zeigte sich in der anfangs klaren Lösung der erste Mercaptidniederschlag in Form von kleinen hellgelben, büschelartigen Kristallen. Seine Menge nahm durch zweitägiges Stehenlassen dauernd zu und schließlich waren es 3,75 g (85% d. Th.). Ein anderer Ansatz lieferte insgesamt 91% d. Th. an Niederschlag. Die letzten Fraktionen des Mercaptids waren schmutzig verfärbt und auch die Lösungen wurden braungelb.

17. β-N-Ureidoäthylmercaptan (IIe)

In eine Aufschlämmung des in Versuch Nr. 16 gewonnenen Bleimercaptids in Methanol wurde einige Zeit H_2S eingeleitet. Das Bleisulfid wurde abfiltriert und die Lösung im Vak. zur Trockene eingedampft, wobei das farblose, kristallisierte Mercaptan mit typischem Mercaptangeruch zurückblieb. Das Rohprodukt schmolz bei 86° (SH-Reaktion mit NPN stark positiv). Es ist in Wasser, besser jedoch in organischen Lösungsmitteln löslich. Jodometrische Titration: 22,8 mg Mercaptan in 5 ml Eisessig verbrauchten (Eiskühlung) 1,52 ml 0,1 n Jodlösung (ber. 1,90 ml). — Thioäther mit 2,4-Dinitrochlorbenzol: Eine Lösung von β-Ureidoäthylmercaptan in Methanol wurde mit der äquivalenten Menge Natronlauge (30%ige Lösung) und mit einer methanol. Lösung von 2,4-Dinitrochlorbenzol versetzt. Es entstand sofort eine tief gelb gefärbte Lösung und dann fiel auch sogleich der Thioäther als blaßgelber, kristalliner Niederschlag aus. Schmp. 201° aus Methanol.

$C_9H_{10}O_5N_4S$ (286,3). Ber. S 11,20. Gef. S 11,11.

Thioäther mit Benzylchlorid: In wäßr. natronalkal. Lösung wurde β-Ureidoäthylmercaptan mit einem Überschuß an Benzylchlorid kräftig geschüttelt. Die Mischung blieb dann noch einige Stdn. stehen. Es schied sich ein farbloser, kristalliner Thioäther aus. Schmp. 120° aus Benzol.

$C_{10}H_{14}ON_2S$ (210,3). Ber. N 13,32. Gef. N 13,57.

Keratolytische Wirksamkeit: Gewaschenes, um einen Glasstab gewickeltes Haar wurde in der wäßr., neutral reagierenden Lösung von β-Ureidoäthylmercaptan etwa 20 Min. bei 30° stehen gelassen, dann gespült und mit 3%iger H_2O_2-Lösung stabilisiert. Das Haar war nach dieser Behandlung kraus.

18. N,S-Diacetyl-β-ureido-äthylmercaptan

β-Ureidoäthylmercaptan wurde mit Essigsäureanhydrid 1 Std. unter Rückfluß gekocht. Nach der Abdestillation des überschüssigen Anhydrids im Vak. blieb das Acetylierungsprodukt fest zurück. Schmp. 140 bis 142° aus Methanol. Es zeigte eine verzögerte SH-Reaktion mit NPN. Die Diacetylverbindung ist wasserlöslich, schwerlöslich in Äther und leichtlöslich in Methanol und Benzol.

$C_7H_{12}O_3N_2S$ (204,3). Ber. N 13,71, CH_3CO 42,15.
Gef. N 13,95, CH_3CO 42,52.

19. Cyanidspaltung von Di-(α-phenyl-β-methyl-β-methylamino-äthyl)-disulfid (X)

Zunächst wurde aus (—)-Chlor-pseudo-ephedrin-hydrochlorid[36] mit $[\alpha]_D^{20} = -115°$ (5%ige Lösung in Wasser) nach dem Verfahren von *Bretschneider*[37] durch Umsetzung mit Natriumthiosulfat die (—)-Methylaminoäthyl-benzyl-thioschwefelsäure $CH_3NH \cdot CH(CH_3) \cdot CH(C_6H_5) \cdot SSO_3H$ in einer Ausbeute von 95% d. Th. hergestellt. Zersp. 150°. $[\alpha]_D^{20} = -95°$ (0,15%ige Lösung in Wasser).

$C_{10}H_{15}O_3NS_2$ (261,4). Ber. S 24,54. Gef. S 24,77.

Dieser Thioschwefelsäureester („inneres *Bunte*-Salz") wurde dann durch

[36] Gestiftet von der Fa. Knoll A. G. in Ludwigshafen durch Vermittlung von Herrn Prof. Dr. *K. Kraft*.

[37] *H. Bretschneider*, Mh. Chem. **81**, 372 (1950).

Hydrolyse mit Salzsäure und Luftoxydation nach *Bretschneider*[20] in das Hydrochlorid des Disulfids X übergeführt.

Zur Cyanidspaltung dieses Disulfids wurden nunmehr 4,3 g (0,0095 Mol) des oben dargestellten Hydrochlorids in 40 ml 2 m Acetatpuffer vom pH 5,2 gelöst und mit einer wäßr. Lösung von 4 g (0,062 Mol) Kaliumcyanid vom pH 6 (pH-Einstellung mit verd. Salzsäure) versetzt. Diese Mischung wurde 20 Min. auf dem siedenden Wasserbad erhitzt, wobei langsam Trübung und geringe Gelbfärbung auftrat. Die SH-Reaktion mit NPN war stark positiv. Nun wurde mit konz. Salzsäure angesäuert, die Blausäure auf dem Wasserbad vertrieben und zur Klärung mit Carboraffin geschüttelt. Es folgte in der abgekühlten Lösung die Fällung des Thiols mit wäßr. Quecksilber(II)-chloridlösung, wobei ein käsiger Niederschlag entstand, der sich nach dem Stehenlassen über Nacht gut abtrennen ließ. Das Filtrat wurde mit H_2S vom Quecksilber befreit und im Vak. zur Trockene gebracht. Den in wenig Wasser aufgenommenen Rückstand versetzte man mit einer konz. Kaliumrhodanidlösung. Es kristallisierte dann das rhodanwasserstoffsaure Salz von (+)-2-Imino-3,4-dimethyl-5-phenyl-thiazolidin (XIII) aus. Schmp. 171° aus Wasser oder Methanol (wie in Literatur[22]). $[\alpha]_D^{20} = +124°$ (5%ige Lösung in Methanol).

$C_{12}H_{15}N_3S_2$ (265,3). Ber. S 24,07. Gef. S 24,26.

Aus der wäßr. Lösung dieses Salzes entstand mit Natriumpikratlösung ein gelbes Pikrat. Schmp. 121°, Nadeln aus Wasser.

$C_{17}H_{17}O_7N_5S$ (435,4). Ber. S 7,36. Gef. S 7,58.

20. (+)-2-Imino-3,4-dimethyl-5-phenyl-thiazolidin (XIII)

In eine wäßr. Lösung von 2,1 g (0,008 Mol) (—)-Methylaminoäthylbenzylthioschwefelsäure (vgl. Vorschrift Nr. 19) wurde die Lösung von 0,52 g (0,008 Mol) Kaliumcyanid eingetragen. Die Lösung begann sich sofort zu trüben und nach 1stünd. Stehen bei 30° hatte sich die Base als Öl abgeschieden. Nach dem Ansäuern mit Salzsäure wurde auf wenige Milliliter eingeengt und mit konz. Kaliumrhodanidlösung das rhodanwasserstoffsaure Salz der Base gefällt. Ausbeute 1,54 g (75% d. Th.). Schmp. 170° (Mischschmp. keine Depression).

21. Cyanidspaltung von Dithiodiglykolsäureanilid (XIV)

Eine Lösung von 0,3 g (0,0009 Mol) Dithiodiglykolsäureanilid und 0,3 g (0,0046 Mol) Kaliumcyanid in 30 ml Methanol wurde etwa $^1/_2$ Std. auf dem Wasserbad erwärmt. Nach dem Ansäuern mit Salzsäure engte man im Vak. zur Trockene ein. Dem Rückstand ließ sich das Thiol mit kaltem Äther entziehen. Nach dem Abdampfen des Äthers kristallisierte das Thioglykolsäureanilid (XV) als strahlige Masse. Aus dem mercaptanfreien Rückstand konnte dann mit absol. Äthanol das 2-Phenylamino-4-hydroxy-thiazol (XX) extrahiert werden. Schmp. 177° aus Äthanol (wie in Literatur).

$C_9H_8ON_2S$ (192,2). Ber. S 16,68. Gef. S 16,92.

Für wirksame Unterstützung dieser Untersuchungen durch Sachbeihilfen gebührt unser Dank der Deutschen Forschungsgemeinschaft und dem „Fonds der Chemischen Industrie". Die eine von uns (*K.*) dankt ferner dem „Verband der Chemischen Industrie" für eine Studienbeihilfe ganz besonders.

Untersuchungen der Teilsysteme: Aluminium-$TiSi_2$, -$ZrSi_2$, -$MoSi_2$ und -WSi_2*

Von

H. Nowotny und **H. Huschka**

Aus dem Institut für Physikalische Chemie der Technischen Hochschule Wien

(Eingegangen am 5. April 1957)

Zur Prüfung des Verhaltens hochschmelzender Disilizide gegenüber Aluminium wird der grundsätzliche Aufbau abgeschreckter Legierungen im Bereich: Al-Si-$MeSi_2$ (Me = Ti, Zr, Mo, W) untersucht. Im Falle von Molybdän und Wolfram wird das Bestehen einer ternären Phase $Mo(Si, Al)_2$ bzw. $W(Si, Al)_2$ mit C-40-Struktur nachgewiesen. Der Austausch von Silizium durch Aluminium führt demnach bezüglich der Lagerung des charakteristischen Bauelementes von der Folge AB zu ABC. Bei Wolfram stellt man die Mischphasenbildung — Austausch von Si und Al — sowohl in der C-11- wie in der C-40-Struktur fest. Die Gitterkonstanten werden für einige Legierungen angegeben. In den Teilsystemen mit Zirkon und Titan treten ebenfalls ternäre, aber nicht zu obigen isotype Phasen auf. $ZrSi_2$ löst $ZrAl_2$ unter Veränderung der Achsenverhältnisse der Zelle.

Im Zusammenhang mit einer Arbeit, in welcher der Einfluß von $TiSi_2$, $ZrSi_2$, $MoSi_2$ und WSi_2 auf Rekristallisation und Zipfelbildung bei Aluminium[1] untersucht wurde, erwies sich notwendig, den grundsätzlichen Aufbau Al-reicher Legierungen in Gegenwart hochschmelzender Disilizide zu ermitteln, nachdem die Phasenfelderaufteilung in keinem der Systeme Al-Si-Me (Ti, Zr, Mo, W) bisher bekannt war. Vom praktischen Gesichtspunkt abgesehen, besteht darüber hinaus noch ein erhebliches kristallchemisches Interesse an solchen Si- bzw. Al-reichen Phasen. Da man vielfach in den sehr stabilen Siliziden einen weitgehenden

* Herrn Professor Dr. *F. Wessely* zum 60. Geburtstage in aufrichtiger Verehrung zugeeignet.

[1] Darüber wird an anderer Stelle berichtet.

Austausch von Silizium und Bor findet[2], ist die Frage naheliegend, ob die im Periodensystem benachbarten Elemente Aluminium und Silizium nicht ebenfalls zu einer weitgehenden Substitution in metallischen Phasen befähigt sind[3].

Analog wie bei den kürzlich beschriebenen Systemen: B-Si-Mo bzw. B-Si-W benützten wir auch hier vorzugsweise die röntgenographische Methode. Diese wurde durch einige Gefügeuntersuchungen ergänzt.

Die Herstellung der Proben geschah durch Zusammenschmelzen der reinen Komponenten[4]. Die Einsätze lagen zwischen 20 und 100 g; es wurden Fingertiegel (100 mm lang) aus Sinterkorund verwendet. Geschmolzen wurde in einem *Tammann*-Ofen unter Argonatmosphäre. Die stark exotherme Reaktion der Silizid- bzw. Aluminidbildung trat bei etwa 1200 bis 1300° C auf. Sämtliche Schmelzen erhitzten wir zum Zwecke der restlosen Auflösung der schwer schmelzbaren Metalle bis auf 1600° C. Die Proben wurden jeweils nach Herausnehmen aus dem Ofen samt Tiegel abgeschreckt. Die so gewonnenen Reguli hatten eine glatte Form und wiesen keinerlei Oxydschicht auf. Im wesentlichen begnügten wir uns, Proben charakteristischer Zusammensetzungen herzustellen, z. B. beim System: Al-Si-Mo die auf den Schnitt-

Tabelle 1. Zusammensetzung der untersuchten Legierungen[5]

Bezeichnung	Al	Si	Mo	W	Ti	Zr
	in At %					
M_1	40	40	20	—	—	—
M_2	62	25	13	—	—	—
M_3	44,5	43	12,5	—	—	—
W_1	62	25	—	13	—	—
W_2	47	46	—	7	—	—
W_3	33,3	33,3	—	33,3	—	—
Z_1	50	33,5	—	—	—	16,5
Z_2	70	20	—	—	—	10
Z_3	44,5	42,5	—	—	—	13
Z_4	33,3	33,3	—	—	—	33,3
T_1	50	33,5	—	—	16,5	—
T_2	70	20	—	—	10	—
T_3	39,5	38,5	—	—	22	—

[2] Vgl. *H. Nowotny, B. Lux* und *H. Kudielka*, Mh. Chem. **87**, 447 (1956).

[3] Der Austausch von Si^{4+}- und Al^{3+}-Ionen z. B. in den Silikaten ist geläufig.

[4] Aluminium (VAW-Ranshofen) mit mehr als 99,9% Al; Silizium (Péchiney, Paris) mit 99,9% Si in Pulverform. Molybdän und Wolfram (Metallwerk Plansee G. m. b. H., Reutte/Tirol) mit rund 0,01% C. Die Herstellung der Versuchsproben erfolgte mit Unterstützung der Versuchsanstalt der Vereinigten Aluminiumwerke A. G. und der Österr. Metallwerke A. G., Ranshofen, wofür den Direktionen unser bester Dank ausgesprochen sei.

[5] Die Herstellung der wolframhaltigen Legierungen wurde wiederholt. Ihre Untersuchung lieferte aber stets das gleiche Ergebnis.

punkten liegenden Legierungen der Konjugationslinien: Al-$MoSi_2$, Si-$MoAl_5$ und Si-$MoAl_2$. In der vorstehenden Tabelle 1 sind diese angeführt.

Die Teilsysteme: Al-Si-Mo(W)Si_2-Mo(W)Al_2

Die Zweistoffe: Al-Si[6] sowie Mo(W)-Si[7] sind in fast allen Einzelheiten bekannt. Dagegen fehlen die vollständigen Zustandsdiagramme von: Al-Mo[8] bzw. Al-W[9]. Von den hier interessierenden Kristallarten sind die strukturellen Daten von Al bzw. Al-MK, Si, $MoSi_2$, WSi_2, $MoAl_5$, WAl_5[10], $MoAl_{12}$ und WAl_{12} bereits ermittelt worden.

Die röntgenographische Prüfung von M_1, M_2 und M_3 zeigte stets neben Al bzw. Al-MK[11] und Silizium das Auftreten einer neuen Phase, die weder einem Mo-Aluminid noch einem binären Mo-Silizid entspricht. Demnach handelt es sich um eine ternäre Mo-Si-Al-Phase, die sich durch eine Salzsäurebehandlung der kompakten Legierungen leicht freilegen ließ. Dabei geht Aluminium in Lösung, während man Silizium zufolge einer Art Flotation durch Dekantieren der Lösung abtrennen konnte. Der gewaschene Rückstand wird in Form von gut ausgebildeten Kristallnadeln ($0{,}2 \times 1$ bis 2 mm) bzw. Kristalldrusen erhalten. Von dieser ternären Phase konnten Einkristall- sowie Pulveraufnahmen gemacht werden. Eine Analyse[12] lieferte die ungefähre Formel $MoSi_{1.6}Al_{0.4}$, mit anderen Worten ein Disilizid, in welchem offensichtlich ein Teil des Siliziums durch Aluminium ersetzt ist. Eine Bestätigung dieser Auffassung ergab die Bestimmung der Kristallstruktur dieser ternären Phase. Aus Tabelle 2 geht die Auswertung einer Pulveraufnahme mit Cu-K_α-Strahlung hervor. Aus DK- und *Weißenberg*-Aufnahmen von hexagonal prismatischen Kriställchen um die Nadelachse ergab sich auch eine hexagonale Zelle (Drehrichtung war die c-Achse) mit: $a = 4{,}9_6$ und $c = 6{,}8_5\, kX \cdot E$. Die genauen Werte wurden aus einer Pulveraufnahme bestimmt zu: $a = 4{,}66_5$ und $c = 6{,}54_5\, kX \cdot E$. Das Linienmuster legt ebenso wie die gefundene Symmetrie und die Gitterabmessungen eine Isotypie mit dem C 40-Typ nahe. Tatsächlich entspricht das Debyeogramm vollkommen jenem von $(Mo_{0.6}, Ti_{0.4})Si_2$[13], wo etwa ähn-

[6] Vgl. *M. Hansen*, Der Aufbau der Zweistofflegierungen. Berlin: Springer-Verlag. 1936.

[7] Vgl. *R. Kieffer* und *P. Schwarzkopf*, Hartstoffe und Hartmetalle. Wien: Springer-Verlag. 1953.

[8] *R. L. Wachtel*, Powder Metallurgy Bulletin **6**, 99 (1952).

[9] Über die Al-reichen Phasen $MoAl_{12}$ bzw. WAl_{12} berichten *J. Adam* und *J. B. Rich*, Acta Crystallogr. (London) **7**, 813 (1953).

[10] *J. Adam* und *J. B. Rich*, Acta Crystallogr. (London) **8**, 349 (1954).

[11] Die Gitterkonstante des Al-MK ist nur um weniges geringer als jene vom Reinstaluminium, was eine geringe Löslichkeit von Silizium und Molybdän in Al bedeutet.

[12] Bestimmt wurden Silizium und Aluminium.

[13] *H. Nowotny*, *R. Kieffer* und *H. Schachner*, Mh. Chem. **83**, 243 (1952).

Tabelle 2. Auswertung von Pulveraufnahmen der Phasen $Mo(Si, Al)_2$ bzw. $W(Si, Al)_2$ mit Intensitätsberechnung (C 40-Typ), Cu-K_α-Strahlung

Index	$Mo(Si, Al)_2$				$W(Si, Al)_2$			
	$10^3 \cdot \sin^2\theta$ gef.	$10^3 \cdot \sin^2\theta$ ber.	Int. gef.	Int. ber.	$10^3 \cdot \sin^2\theta$ gef.	$10^3 \cdot \sin^2\theta$ ber.	Int. gef.	Int. ber.
$(10\bar{1}0)$	36,4	36,3	s	22	35,8	35,5	s	98
$(10\bar{1}1)$	49,8	50,1	st	119	49,8	49,2	st	526
(0002)	—	55,3	—	0	—	54,9	—	0
$(10\bar{1}2)$	91,4	91,6	m	51	90,4	90,4	m	273
$(11\bar{2}0)$	109,2	108,9	ms	29	108,2	106,5	s	56
$(11\bar{2}1)$	123,8	122,7	sst	159	120,4	120,2	sst	387
(0003)		124,5		57	122,6	123,5	m	133
$(\dot{2}0\bar{2}0)$	145,2	145,2	ms	29	142,8	142,0	m	149
$(20\bar{2}1)$	—	159,0	—	0	—	155,7	—	0
$(10\bar{1}3)$	—	160,8	—	5	—	159,0	—	26
$(11\bar{2}2)$	164,1	164,2	st	95	161,6	161,4	st	236
$(20\bar{2}2)$	—	200,5	—	0	—	196,9	—	0
(0004)	—	221,3	—	0	—	219,5	—	0
$(11\bar{2}3)$	233,6	233,4	ms	14	232,1	230,0	s	34
$(21\bar{3}0)$	—	254,1	—	24	248,5	248,5	sss	13
(1014)	257,6	257,6	s	12	256,1	255,0	ss	64
$(21\bar{3}1)$	269,9	267,9	m	18	265,3	262,2	m	94
$(20\bar{2}3)$		269,7		7		265,5		128
$(21\bar{3}2)$	309,5	309,4	ms	27	303,0	303,4	ms	71
$(30\bar{3}0)$	—	326,7	—	4	—	319,5	—	10
$(11\bar{2}4)$	330,6	330,2	m	31	325,7	326,0	s	78
$(30\bar{3}1)$	340,5	340,5	m	29	333,9	333,2	s	71
(0005)	—	345,8	—	0	—	343,0	—	0
$(20\bar{2}4)$	—	366,5	—	0	—	361,5	—	0
$(21\bar{3}3)$	—	378,6	—	2	—	372,0	—	13
$(30\bar{3}2)$	382,4	382,0	m	23	375,7	374,4	ms	59
$(10\bar{1}5)$		382,1		8		378,5		25
$(22\bar{4}0)$	435,6	435,6	m	19	427,0	426,0	s	107
$(22\bar{4}1)$	—	449,4	—	0	—	439,7	—	0
$(30\bar{3}3)$	454,7	451,2	m	5	—	443,0	—	11
$(11\bar{2}5)$		454,7		18	447,7	449,5	s	45
$(31\bar{4}0)$	—	471,9	—	1	—	461,5	—	5
$(21\bar{3}4)$	475,6	475,4	s	7	466,1	468,0	ss	37
$(31\bar{4}1)$	486,0	485,7	s	12	475,6	475,2	ss	37
$(22\bar{4}2)$	—	490,9	—	0	—	480,9	—	0
$(20\bar{2}5)$	—	491,0	—	0	—	485,0	—	0

Fortsetzung der Tabelle 2

Index	$Mo(Si, Al)_2$				$W(Si, Al)_2$			
	$10^3 \cdot \sin^2\theta$ gef.	$10^3 \cdot \sin^2\theta$ ber.	Int. gef.	Int. ber.	$10^3 \cdot \sin^2\theta$ gef.	$10^3 \cdot \sin^2\theta$ ber.	Int. gef.	Int. ber.
(0006)	498,3	497,9	s	6	493,0	493,9	sss	15
(31$\bar{4}$2)	527,9	527,2	s	6	515,7	616,4	s	34
(10$\bar{1}$6)	—	534,2	—	1	—	529,4	—	4
(30$\bar{3}$4)	548,8	548,0	ms	15	538,4	539,0	ss	37
(22$\bar{4}$3)	560,9	560,1	m	32	548,8	549,5	ms	83
(40$\bar{4}$0)	581,7	580,8	sss	3	567,9	568,0	sss	18
(40$\bar{4}$1)	—	594,6	—	0	—	581,7	—	0
(31$\bar{4}$3)		596,4		3	—	585,0	—	8
(21$\bar{3}$5)	604,0	599,9	sd	6	593,7	591,5	sss	32
(11$\bar{2}$6)		606,8		3	—	600,4	—	9
(40$\bar{4}$2)	—	636,1	—	0	—	622,9	—	0
(20$\bar{2}$6)	642,8	643,1	s	7	634,5	635,9	s	35
(22$\bar{4}$4)	—	656,9	—	0	—	645,5	—	0
(30$\bar{3}$5)	672,6	672,5	ms	13	662,8	682,5	s	35
(32$\bar{5}$0)	—	689,7	—	1	—	674,5	—	4
(0007)	—	677,7	—	0	—	672,3	—	0
(31$\bar{4}$4)	693,8	693,2	s	6		681,0		32
(32$\bar{5}$1)	705,0	703,5	ms	6	687,3	688,2	sd	32
(40$\bar{4}$3)		705,3		7		691,5		36
(10$\bar{1}$7)	714,5	714,0	sss	3	706,6	707,8	sss	16
(32$\bar{5}$2)	745,5	745,0	sd	6	727,0	729,4	ss	34
(21$\bar{3}$6)	—	752,0	—	2	—	742,4	—	9
(41$\bar{5}$0)	762,0	762,3	ss	4	—	745,5	—	3
(41$\bar{5}$1)	776,7	776,1	m	28	759,0	759,2	ms	77
(22$\bar{4}$5)	—	781,4	—	0	—	769,0	—	0
(11$\bar{2}$7)	786,8	786,6	ms	15	776,7	778,8	ss	39
(40$\bar{4}$4)	—	802,1	—	0	—	787,5	—	0
(32$\bar{5}$3)	—	814,2	—	2		798,0		10
(41$\bar{5}$2)	817,4	817,6	m	32	798,1	800,4	msd	84
(31$\bar{4}$5)		817,7		8		804,5		40
(30$\bar{3}$6)	—	824,6	—	4	—	813,4	—	11
(20$\bar{2}$7)	—	822,9	—	0	—	814,3	—	0
(41$\bar{5}$3)	886,4	886,8	sd	10	866,9	869,0	ssd	26
(0008)	—	885,1	—	0	—	878,1	—	0
(50$\bar{5}$0)	—	907,5	—	1	—	887,5	—	6
(32$\bar{5}$4)	910,6	911,0	sd	11	889,7	894,0	ssd	56

Fortsetzung der Tabelle 2

Index	$Mo(Si, Al)_2$				$W(Si, Al)_2$			
	$10^3 \cdot \sin^2\theta$ gef.	$10^3 \cdot \sin^2\theta$ ber.	Int. gef.	Int. ber.	$10^3 \cdot \sin^2\theta$ gef.	$10^3 \cdot \sin^2\theta$ ber.	Int. gef.	Int. ber.
$(50\bar{5}1)$	921,2	921,3	ssd	6	—	901,2	—	29
$(10\bar{1}8)$		921,4		6	916,5	913,6	msd	31
$(40\bar{4}5)$	—	926,6	—	0		911,0		0
$(22\bar{4}6)$	931,3 α_1 936,3 α_2	933,5	std	59		919,9		150
$(50\bar{5}2)$	962,9	962,8	ssd	9	943,1	942,4	ssd	42
$(31\bar{4}6)$	—	—	—	—		955,4		24
$(33\bar{6}0)$	—	—	—	—	961,6	958,5	sd	27
$(41\bar{5}4)$	983,4	983,6	md	99		965,0		233

liche Streuvermögen vorliegen. Eine Intensitätsberechnung steht in völliger Übereinstimmung zu dieser Annahme. Mit der experimentell bestimmten Dichte von 6,0 g/ccm errechnet man ebenfalls in vollkommenem Einklang mit dieser Struktur $Z = 3$ Formelgewichte $Mo(Si_{0,8}, Al_{0,2})_2$. Der gleiche Befund in bezug auf die ternäre Phase gilt auch für das analoge W-haltige System. Die Gitterkonstanten der ternären W-Si-Al-Phase, welche wieder durch Lösen mit HCl usw. isoliert werden kann[14], betragen $a = 4{,}71_7$ und $c = 6{,}56_9\, k\, X \cdot E$. Die $\sin^2\theta$-Werte einer Pulveraufnahme der W-Si-Al-Phase sind in Tabelle 2 samt Intensitätsberechnung mit aufgenommen.

Wie schon früher[13] eingehend untersucht worden ist, werden die Strukturen der Disilizide der 4 *a*-, 5 *a*- und 6 *a*-Gruppe des P. S. von einem einheitlichen Bauprinzip beherrscht. Unter anderem konnte gezeigt werden, daß aus dem $MoSi_2$ (C 11)-Typ mit der AB-Folge und dem $TiSi_2$-Typ mit ABCD-Rhythmus die C 40-Struktur (ABC) gebildet wird. Beim Austausch von Silizium durch Aluminium wird gewissermaßen aus dem $MoSi_2$ die etwas höher symmetrische C 40-Struktur stabilisiert. Hier liegt somit ein weiteres Beispiel einer strukturchemischen Lenkung vor. In diesem Sinne können die ternären Phasen $Mo(Si, Al)_2$ bzw. $W(Si, Al)_2$ als die entsprechenden pseudokubischen Modifikationen von $MoSi_2$ angesehen werden. Dieser Sachverhalt wird noch dadurch unterstrichen, daß im Falle von Al-Si-WSi_2-„WAl_2" die WSi_2-Phase erhebliche Mengen an „WAl_2" homogen aufnimmt. Die Gitterkonstanten von WSi_2[13] ändern sich im Mittel um etwa 0,5%. Durch Austausch der Si- mit Al-Atomen vergrößert sich die Zelle. Das

[14] Auch hier bestand das Isolat aus hexagonal prismatischen Nadeln (etwa 0,1 × 1 bis 2 mm).

Volumen des El.-Körpers der ternären Phasen beträgt ziemlich genau das $^3/_2$fache von jenem des C 11-Typs, wie dies aus der Geometrie zu folgern ist. Daß der Wert etwas (um 2% bei Mo-Si-Al-Phase) höher liegt, erklärt sich durch Einbau des gegenüber Si- größeren Al-Atoms.

Desgleichen haben Legierungen W_1 und W_2 unterschiedliche Gitterkonstanten, das heißt sowohl der AB-Typ (C 11) wie auch der ABC-Typ (C 40) besitzen homogene Bereiche, in welchen sich Silizium durch Aluminium in verschiedenem Ausmaße ersetzen. Auf Grund der Radien dürften Si und Al bis zu einem Verhältnis 1 : 1 austauschen. Ob eine analoge Mischphasenbildung auch bei Molybdän besteht, wurde bis jetzt nicht geprüft.

Während im Teilsystem mit Molybdän das Dreiphasenfeld: Al-MK + + Si + C 40 für die Wirkung des Zusatzes von Mo-Disilizid zu Aluminium entscheidend ist, wird bei W-Disilizid-Zusatz zu Aluminium in erster Linie das Feld: Al-MK + Si + WSi_2-MK bestimmend sein. Wie weit dieser Zustand (Abschreckproben) bei tiefen Temperaturen erhalten bleibt, müssen weitere Temperversuche zeigen.

Das Teilsystem: Al-Si-Zr(Ti)Si_2-Zr(Ti)Al_3

Die Randsysteme: Zr-Al und Zr-Si wurden von *D. J. McPherson* und *M. Hansen*[15] sowie *C. E. Lundin, D. J. McPherson* und *M. Hansen*[16] ausführlich untersucht; ferner sind die Verhältnisse im Paar: Zr-Si von *H. Schachner, H. Nowotny* und *R. Machenschalk*[17] sowie von *L. Brewer* und *O. Krikorian*[18] nochmals eingehend geprüft worden[2].

Bemerkenswert ist die Feststellung, wonach $ZrSi_2$ wiederum zu einer Mischphasenbildung in Richtung auf $ZrAl_2$ Anlaß gibt. Die Zelle von $ZrSi_2$ ändert sich im wesentlichen durch Aufnahme von Al in der Weise, daß sich die *b*-Achse verkleinert, die beiden anderen (*a* und *c*) etwas größer werden[19]. Vermutlich wird das merklich gewellte $ZrSi_2$-Bauelement[20] bei Aluminiumaustausch etwas ebener. Der $ZrSi_2$-MK bildet mit Al-MK und Si analog wie beim wolframhaltigen System ein ausgedehntes Zustandsfeld.

Wir suchten ferner nach einer entsprechenden ternären Phase auf der Verbindungslinie $ZrSi_2$-$ZrAl_2$ (50 Mol-%) und bekamen ein Isolat,

---

[15] *D. J. McPherson* und *M. Hansen*, Trans. Amer. Soc. Metals **46**, 354 (1954).

[16] *E. Lundin, D. J. McPherson* und *M. Hansen*, Amer. Soc. Metals, Preprint Nr. 41 (1952).

[17] *H. Schachner, H. Nowotny* und *R. Machenschalk*, Mh. Chem. **84**, 677 (1953).

[18] *L. Brewer* und *O. Krikorian*, AEC. UCRL 2544 Univ. of California (1954).

[19] Die Achsen in der *a*- und *c*-Richtung ändern sich verschieden stark.

[20] *H. Schachner, H. Nowotny* und *H. Kudielka*, Mh. Chem. **85**, 1140 (1954).

dessen Röntgenaufnahme sich von jener der gesamten Legierungen praktisch nicht unterscheidet. Das Isolat der Mischphase wurde — ähnlich wie oben — nach einer HCl-Behandlung erhalten. Da also fast kein Al bzw. Al-MK, weder Si noch $ZrSi_2$-MK oder eines der Zr-Aluminide auftritt, nehmen wir an, daß es sich wieder um eine singuläre Kristallart handelt. Eine Ähnlichkeit besteht in erster Linie zu den Siliziden[21]. Die Zr-Aluminide werden demnach bei Zusatz von $ZrSi_2$ zu Aluminium noch durch weitere Si-haltige Phasen abgeschnürt.

In dem entsprechenden Teilsystem mit Titan läßt sich wiederum die Existenz einer ternären Phase Ti-Si-Al nachweisen, welche mit Al-MK und Si im Gleichgewicht steht. Das Diagramm vom Isolat aus der Al-reichsten Probe wies aber Unterschiede gegenüber den Aufnahmen der Legierung T_1 und T_3 auf. Am meisten fällt die Ähnlichkeit der ternären Zr- bzw. Ti-Phase mit dem ZrSi auf. Es ist anzunehmen, daß sich die Struktur vom ZrSi herleiten läßt.

[21] Der ternären Zr-Al-Si-Phase scheint eine relativ hohe Symmetrie zuzukommen.

Über Reaktionen kaltflüssiger Amalgame mit Gasen III*. Umsetzungen mit Stickstoffmonoxyd

Von

H. Hohn, V. Gutmann und **O. Sova**

Aus dem Institut für Chemische Technologie Anorganischer Stoffe und dem Institut für Allgemeine Chemie der Technischen Hochschule Wien

Mit 9 Abbildungen

(Eingegangen am 19. April 1957)

Natriumamalgam reagiert mit trockenem Stickoxyd in der Vibrationsmühle rasch und quantitativ zu Natriumnitrosid NaNO. Der Reaktionsverlauf wird untersucht und die Isolierung des Reaktionsproduktes beschrieben. Auch die kaltflüssigen Amalgame von Lithium, Kalium, Magnesium und Barium bilden die entsprechenden Nitroside. Bei Zink und Zinn wird daneben die Bildung der Metalloxyde beobachtet, die bei Eisen und Nickel ausschließlich erfolgt. Hingegen findet keinerlei Umsetzung mit Kadmiumamalgam oder reinem Quecksilber statt.

1. Einleitung

In den vorangegangenen Arbeiten[1, 2] sind die Umsetzungen von kaltflüssigen Amalgamen mit Kohlendioxyd, Sauerstoff und Schwefeldioxyd untersucht worden. Als Endprodukte wurden Oxalate, Peroxyde und Hyposulfite nachgewiesen, ihre Isolierung aus den viel Quecksilber enthaltenden Reaktionsprodukten aber nicht versucht.

Das Verhalten trockenen Stickoxydes gegenüber kaltflüssigen Amalgamen ist noch nicht geklärt worden. Obwohl, wie schon *Hantzsch* und *Kaufmann*[3] beobachtet haben, keine Reaktion zwischen ruhendem Amalgam und trockenem Stickoxyd erfolgt, haben orientierende Versuche

* Herrn Prof. Dr. *F. Wessely* zum 60. Geburtstag gewidmet.

[1] I.: *H. Hohn, E. Fitzer* und *H. Nedwed*, Z. anorg. Chem. **274**, 297 (1953).

[2] II.: *H. Hohn, E. Fitzer, H. Chizzola* und *H. Nedwed*, Z. anorg. Chem. **275**, 32 (1954).

[3] *A. Hantzsch* und *L. Kaufmann*, Ann. Chem. **292**, 320 (1896).

gezeigt, daß bei entsprechender Bewegung der kaltflüssigen Legierungen Umsetzungen stattfinden.

Dabei zeigte sich, daß, wie im folgenden beschrieben wird, nicht Hyponitrite, sondern Nitroside der Alkali- und Erdalkalimetalle gebildet werden, deren Anion NO^- in der Verbindung NaNO vorliegen dürfte[4]. Diese ist schon von *Joannis*[5] durch Umsetzung von Stickoxyd mit in flüssigem Ammoniak gelöstem Natrium erhalten worden. *Zintl* und *Harder*[6] konnten zeigen, daß das Röntgendiagramm dieses Produktes von dem des wasserfreien Natriumhyponitrites verschieden ist und *Frazer* und *Long*[7] vermuten auf Grund magnetischer Messungen monomere Struktur Na^+NO^-. Während sich wasserfreies Natriumhyponitrit ohne Zersetzung in Wasser löst, wird Natriumnitrosid von Wasser unter Stickoxydulentbindung zersetzt, wobei nur ein Teil des Nitrosidstickstoffes als Hyponitrit in Lösung geht.

2. Der Verlauf der Umsetzung von Stickoxyd mit Natriumamalgam

Im ruhenden Zustand wird die Amalgamoberfläche matt, aber auch nach mehreren Tagen erfolgt keine meßbare Gasaufnahme. In der Vibrationsmühle setzt die Reaktion unmittelbar nach Schüttelbeginn

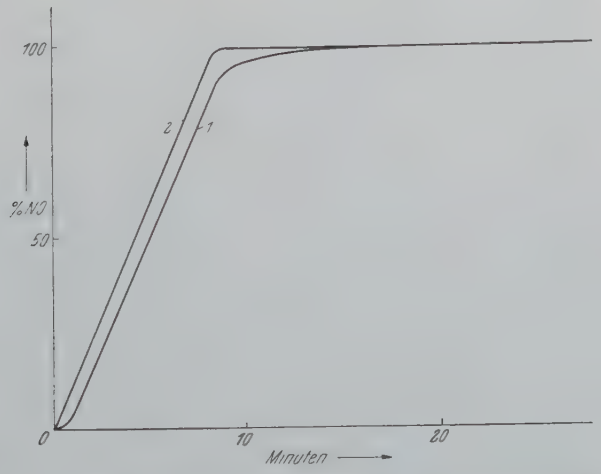


Abb. 1. NO-Verbrauch über 0,173 Gew.-% Na-Amalgam in der Vibrationsmühle. Kurve *1*: ohne Berücksichtigung der Temperatureffekte; Kurve *2*: bei Temperaturkonstanz

[4] *C. C. Addison* und *J. Lewis*, Quart. Rev. Chem. Soc. London **9**, 130 (1955).

[5] *A. Joannis*, Ann. chim. phys. **7**, 84 (1906).

[6] *E. Zintl* und *A. Harder*, Ber. dtsch. chem. Ges. **66**, 760 (1930).

[7] *J. H. Frazer* und *N. Long*, J. Chem. Physics **6**, 462 (1938).

ein. Die Umsetzung ist exotherm und verläuft relativ rasch. Bei konstanter Temperatur verläuft sie mit konstanter Geschwindigkeit, um nach völligem Verbrauch des Natriums praktisch abzubrechen (Abb. 1, Kurve *2*). Führt man die Reaktion ohne Unterbrechung und ohne Thermostaten aus, so täuschen die dabei auftretenden Temperaturschwankungen zu Reaktionsbeginn eine Induktionsperiode und zu Reaktionsende ein allmähliches Abklingen der Gasaufnahme vor (Abb. 1, Kurve *1*).

Während bei der Umsetzung von Natriumamalgam mit Sauerstoff beachtliche Mengen auch dann noch reagieren, nachdem die zur Um-

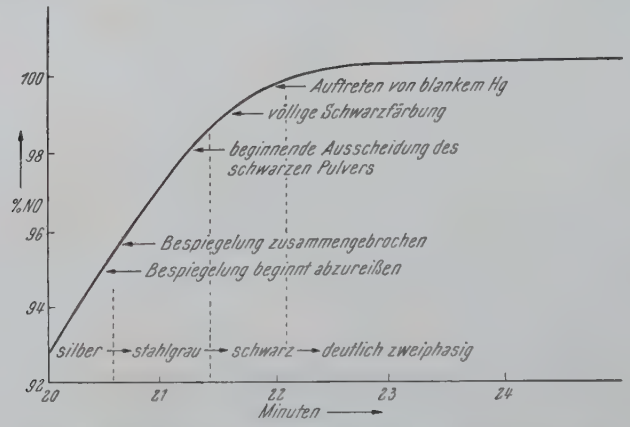


Abb. 2. Die letzten Reaktionsphasen bei der Umsetzung von Natriumamalgam mit trockenem Stickoxyd

setzung des Natriums zu Natriumperoxyd erforderliche Gasmenge schon aufgenommen wurde (Bildung von Quecksilberoxyd), wurden auch nach 72 Stdn. nur weitere 3% der Gesamtmenge Stickoxyd aufgenommen. Eine Nachreaktion findet also statt, allerdings nur in äußerst geringem Maße. Sie ist auf die Bildung von Quecksilbersalz zurückzuführen, das neben der Bildung des Natriumnitrosides in geringem Maße entsteht.

Kurz nach Reaktionsbeginn wird die Gefäßoberfläche vom Amalgam bespiegelt und es erfolgt eine allmähliche Verdickung des Reaktionsgutes. Erst knapp vor Reaktionsende (nach Aufnahme von mehr als 95% der berechneten Stickoxydmenge) beginnt die Bespiegelung zusammenzubrechen. Es bildet sich ein „Reaktionsteig", der bei Fortsetzung des Vibrierens zu einer flüssigen Metallphase und einem auf dieser schwimmenden schwarzen Pulver bricht (Abb. 2).

Dieses Pulver, das im folgenden als „unmittelbares Reaktionsprodukt" bezeichnet wird, läßt sich von der metallischen Phase abfiltrieren, ist äußerst hygroskopisch und zersetzt sich an der Luft zu

Quecksilbermetall, Quecksilberoxyd, Natriumhydroxyd und Natriumkarbonat. Es besteht zu etwa 95% aus metallischem Quecksilber sowie dem gesamten Natriumnitrosid und geringen Mengen Quecksilbersalzen. Sein homogener, pulvriger Charakter wird weder durch Windsichten oder Zentrifugieren noch durch Einwirkung von Wasser zerstört. Nur Quecksilberoxyd lösende Stoffe, wie z. B. Formamid, heißer Eisessig, Kaliumcyanidlösungen oder Mineralsäuren, brechen das Produkt, allerdings unter gleichzeitiger Gasentwicklung zu blankem Quecksilber und einer klaren Lösung. Es ist daher anzunehmen, daß die erstaunliche

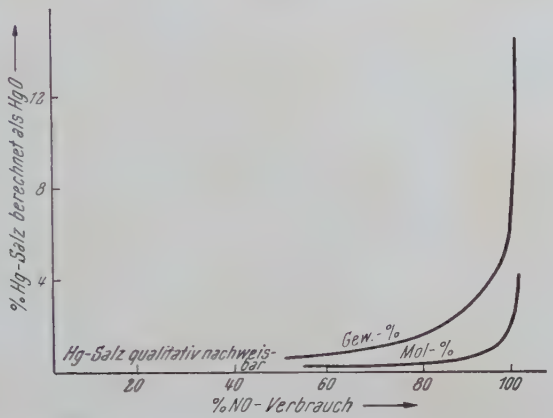


Abb. 3. Die Bildung von Quecksilbersalzen in Abhängigkeit vom NO-Umsatz, berechnet als HgO

Verfestigung, die bei einem Teil des Quecksilbers bei der Reaktion auftritt (Bildung des unmittelbaren Reaktionsproduktes) auf Umhüllungseffekte des gleichzeitig gebildeten Quecksilberoxyds zurückgeht. Obwohl Quecksilbersalze in der Reaktionsmasse schon bald nach Reaktionsbeginn qualitativ nachweisbar sind, so erfolgt ihre Bildung in erster Linie erst gegen Reaktionsende (Abb. 3), gleichzeitig mit dem Aufschwimmen des schwarzen Pulvers.

Ist die Anfangskonzentration des Amalgams größer als 0,3 Gew.-%, so wird das Reaktionsgut während der Umsetzung derart steif, daß auch in der Vibrationsmühle nur eine ungenügende Erneuerung der Oberfläche erfolgt und es bei abklingender Reaktionsgeschwindigkeit nur zu unvollkommener Umsetzung kommt (Abb. 4). Der Zusatz von Glaskugeln[8] im Reaktionsgefäß bewirkt eine zusätzliche Zerschlagung des Reaktionsgutes und somit eine stete Erneuerung der Oberfläche, so daß es unter diesen Bedingungen sogar zu vollständiger Umsetzung eines

[8] *K. Schwabe* und *G. Gebhardt*, Z. anorg. Chem. **277**, 329 (1954).

0,66 Gew.-%igen, also bei Zimmertemperatur festen Natriumamalgams kommt (Abb. 4).

Die günstigste Wirkung der Kugeln von 5 mm Durchmesser im 50 ccm fassenden Reaktionsgefäß zeigte sich bei 40 Stück (das Reaktionsgefäß konnte insgesamt 60 Kugeln fassen, die eingesetzte Amalgammenge überschritt niemals 5 ccm). Die Reaktionsgeschwindigkeit bleibt über alle Konzentrationsbereiche des eingesetzten Natriumamalgams größenordnungsmäßig konstant (Abb. 4). Im Einklang mit den Ergeb-

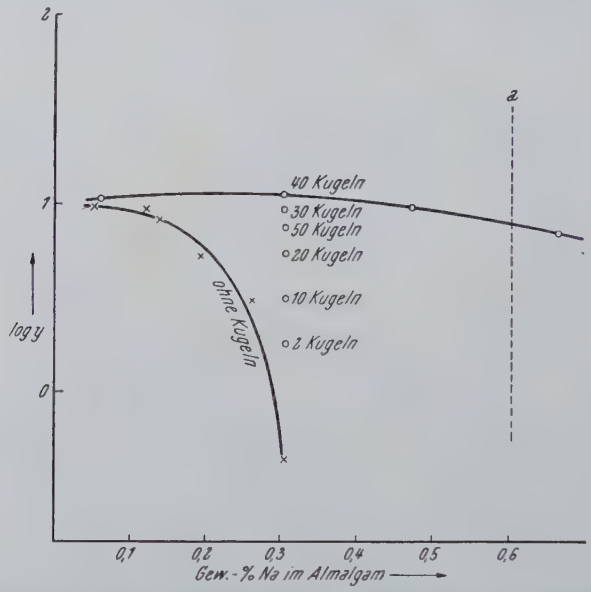


Abb. 4. Einfluß der Amalgamkonzentration und der Anzahl Kugeln im Reaktionsgefäß auf die Reaktionsgeschwindigkeit. y = mg Na min^{-1}, a = Sättigungskonzentration bei Raumtemperatur

nissen von *Schwabe* und *Gebhardt*[8] zeigten auch Kohlendioxyd und Sauerstoff unter den gegebenen Versuchsbedingungen analoges Verhalten.

3. Die Isolierung des Reaktionsproduktes

Das ungemein hygroskopische „unmittelbare Reaktionsprodukt" besteht zu etwa 95% aus metallischem Quecksilber sowie Natriumnitrosid und kleineren Mengen Quecksilbersalzen. Letztere sind in heißer Essigsäure löslich und durch Salzsäure als Quecksilber(I)-chlorid fällbar. Demnach dürfte es sich um ein Gemenge von Quecksilber und Quecksilber(II)-oxyd handeln, das sich wie Quecksilber(I)-oxyd verhält, dessen Existenz bekanntlich nicht gesichert ist[9]. Da Sauerstoff bei unseren Versuchen

[9] *R. Fricke* und *P. Ackermann*, Z. anorg. Chem. **211**, 233 (1933).

ganz sicher ausgeschlossen ist, ist die Entstehung der Quecksilbersalze auf die Umsetzung mit Stickoxyd zurückzuführen:

$$2\,Hg + NO = Hg_2O + {}^1/_2\,N_2.$$

Das unmittelbare Reaktionsprodukt wird durch Wasser oder Kochsalzlösung unter lebhafter Entwicklung von Stickoxydul zersetzt, wobei in der Lösung Alkalihydroxyd und Natriumhyponitrit entstehen, letzteres zu etwa 19 bis 23% der als Stickoxyd eingesetzten Stickstoffmenge. Bei der Zersetzung mit Natriumchloridlösung werden 76% des Stickstoffs in Form von Stickoxydul entbunden.

Wasserfreie Lösungsmittel, wie Alkohole, Äther, Aceton oder Formamid, zersetzen das Reaktionsprodukt, wobei letzteres ein vollständiges Brechen zu Quecksilbermetall und klarer Lösung bewirkt. Hingegen ist es praktisch unlöslich in Äthylacetat, Benzol, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff und Petroläther.

Die Entfernung des metallischen Quecksilbers ohne Zersetzung des Natriumnitrosids gelingt durch Vakuumdestillation, die wegen der thermischen Beständigkeit des Nitrosids bei 200° ausgeführt werden kann. Aus 17,5 g des unmittelbaren Reaktionsproduktes wurden innerhalb einer Stunde 0,85 g einer schwach gelb gefärbten und quecksilberfreien Substanz erhalten, die etwa 10 Gew.-% Quecksilber(II)-oxyd, entsprechend etwa 2,5 Mol-%, enthielt.

Während im unmittelbaren Reaktionsprodukt sich das Quecksilbersalz als analytisch einwertig erweist, liegt im abgeschwelten Produkt ausschließlich Quecksilber(II)-oxyd vor, das röntgenographisch identifiziert wurde.

Da die Bildung der Quecksilbersalze vor allem gegen Reaktionsende erfolgt (Abb. 3), kann durch Abschwelen des Reaktionsteiges vor dem Aufschwimmen des unmittelbaren Reaktionsproduktes ein an Quecksilberoxyd ärmeres Reaktionsprodukt gewonnen werden. Durch Abschwelen des Reaktionsteiges nach 98% Umsatz wurden aus 300 g innerhalb von 5 Stdn. bei 200° 1,05 g eines fast weißen Produktes erhalten, das nur 4 Gew.-% entsprechend 1 Mol-% Quecksilber(II)-oxyd enthielt.

Während das unmittelbare Reaktionsprodukt von wasserfreiem Aceton zersetzt wird, ist das vom metallischen Quecksilber befreite Natriumnitrosid in diesem praktisch unlöslich. Da anderseits Quecksilberoxyd und Natriumoxyd von Aceton schon in der Kälte gelöst werden, war dadurch ein Weg gefunden, um das vom metallischen Quecksilber befreite aber oxydhaltige Reaktionsprodukt in reinem Zustand zu isolieren.

Orientierende Versuche zeigten, daß beim mahlenden Vibrieren des unmittelbaren Reaktionsproduktes mit Glaskugeln ein Großteil des Quecksilbers frei wird. An Stelle der Glaskugeln kann mit Vorteil Zink

oder Kadmium verwendet werden. Dabei entstehen ihre Amalgame, die bei entsprechender Dosierung des Metalles flüssig anfallen, so daß das Reaktionsprodukt durch Filtrieren abgetrennt werden kann.

4. Die Identifizierung des Reaktionsproduktes als Natriumnitrosid

Auf Grund der in Reaktion getretenen Mengen an Natrium und Stickoxyd hatte sich ein Produkt der Zusammensetzung NaNO gebildet. Demnach könnte es sich um folgende Stoffe handeln:

a) wasserfreies Natriumhyponitrit,

b) das durch Umsetzung von Natrium mit Stickoxyd in flüssigem Ammoniak entstehende Produkt,

c) das aus geschmolzenem Natrium und Stickoxyd entstehende[10],

d) ein bisher unbekanntes Reaktionsprodukt.

Zur Entscheidung dieser Frage wurde das Verhalten des gewonnenen Reaktionsproduktes mit dem der unter a bis c genannten Stoffe verglichen.

Schon das Verhalten gegen Luft und Wasser zeigt große Ähnlichkeiten zwischen dem aus Natriumamalgam und dem aus in flüssigem Ammoniak gelösten Natrium mit Stickoxyd erhaltenen Produkten. Beide zersetzen sich an der Luft zu Natriumoxyd, Natriumhydroxyd und Natriumkarbonat und bilden mit Wasser Natriumhydroxyd, Stickoxydul und Natriumhyponitrit, letzteres in etwa demselben Verhältnis Das nicht ganz übereinstimmende Verhalten der Zersetzungsprodukte kann darauf zurückzuführen sein, daß ersteres außerdem Quecksilbersalz enthält. Das aus geschmolzenem Natrium und Stickoxyd erhaltene gelbe NaNO zersetzt sich ebenfalls in Wasser, bildet aber an der Luft nur Natriumnitrit. Wasserfreies Natriumhyponitrit wird hingegen weder an der Luft, noch von Wasser zersetzt.

Abb. 5 zeigt die Ergebnisse der Röntgenaufnahmen. Abb. 5a gibt das Diagramm eines bei 200° im Vakuum von Quecksilber befreiten Produktes, das noch 4% Quecksilber(II)-oxyd sowie geringe Mengen Natrium enthielt. Abb. 5b zeigt die Interferenzen des durch Behandlung mit Aceton von Quecksilberoxyd befreiten Stoffes, während Abb. 5c die des durch Umsetzung in flüssigem Ammoniak erhaltenen Produktes bringt. Die Bilder beweisen, daß das durch Umsetzung des Natriumamalgams entstehende Reaktionsprodukt strukturell mit dem durch Umsetzung in flüssigem Ammoniak erhaltenen Produkt identisch ist. Allerdings ist eine geringfügige Verschiebung der Gitterkonstanten festzustellen.

[10] *H. Gehlen*, Ber. dtsch. chem. Ges. **72**, 159 (1939).

Abb. 5d zeigt das bisher noch nicht beschriebene Röntgenspektrum des aus geschmolzenem Natrium und Stickoxyd hergestellten gelben NaNO. Dieses ist von den eben beschriebenen völlig verschieden und ebenfalls nicht kubisch indizierbar. Sein Verwitterungsprodukt gibt ein Diagramm, das mit dem des Natriumnitrites identisch ist. Das Röntgendiagramm des wasserfreien Natriumhyponitrites (Abb. 5e) ist von allen vorherigen völlig verschieden.

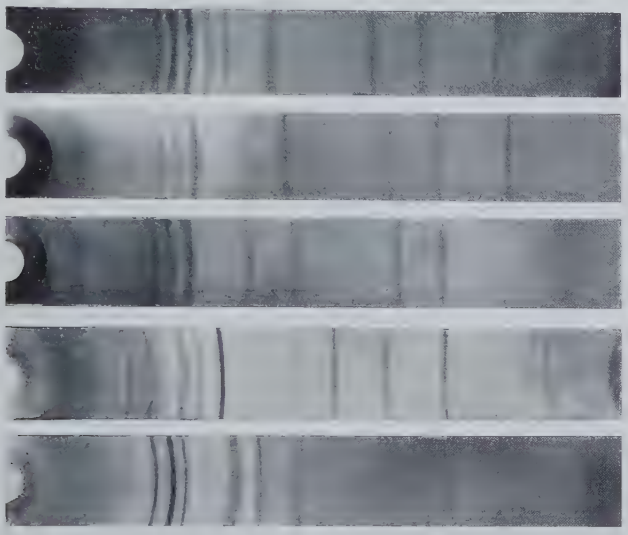


Abb. 5. *Debye-Scherrer*-Diagramme. *a*: HgO enthaltendes Reaktionsprodukt; *b*: HgO freies Reaktionsprodukt; *c*: Natriumnitrosid (in fl. NH_3 hergestellt); *d*: gelbes NaNO (aus geschmolzenem Na hergestellt); *e*: wasserfreies Natriumhyponitrit

Tabelle 1. Analytische Befunde

Produkt	% Na	% Stickstoff bestimmt als		Gesamtstickstoff
		N_2O_2	N_2O	
Berechnet für NaNO	43,4	—	—	26,4
Unmittelbares Reaktionsprodukt	43,7	6,1	20,2	26,3
Quecksilberarmes Reaktionsprodukt	45,9	5,2	17,3	22,5
NaNO in flüssigem NH_3 hergestellt	43,7	7,4	18,2	25,6
Gelbes NaNO[10]	42,5	—	—	—
Wasserfreies $Na_2N_2O_2$	43,4	26,3	0	26,3

Nitrosidhaltige Stoffe geben mit Kaliumcyanonickelat(II) einen tief violett gefärbten Komplex[11]. Diese Reaktion geben Stickoxydul oder

[11] *R. Nast* und *G. Gehring*, Z. anorg. Chem. **256**, 169 (1948).

Hyponitrit hingegen nicht. Da das Reaktionsprodukt in Wasser zu diesen Stoffen zersetzt wird, mußten Umsetzungen in nichtwäßrigen Medien herangezogen werden. Tatsächlich gelang die Farbreaktion mit dem aus Natriumamalgam und dem in flüssigem Ammoniak erhaltenen Produkt in wasserfreiem Äthylendiamin, nicht aber mit Natriumhyponitrit.

Damit dürfte, wie schon *Frazer* und *Long*[7] auf Grund magnetischer Messungen vermutet haben, die monomere Struktur feststehen, die Verbindung ist daher als *Natriumnitrosid* zu bezeichnen.

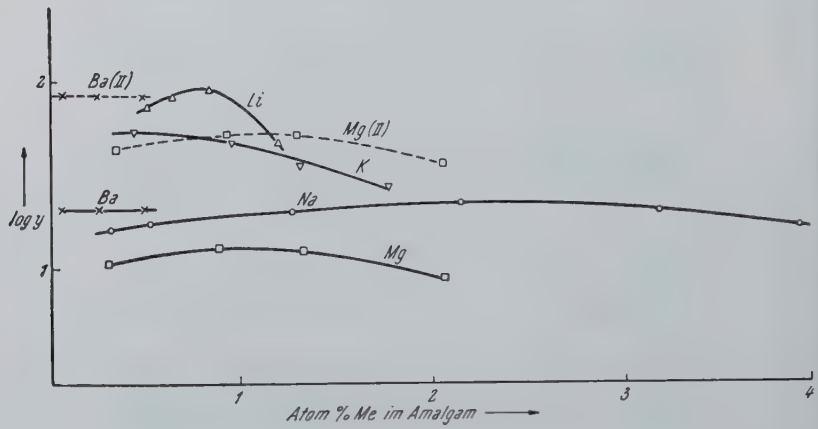


Abb. 6. Reaktionsgeschwindigkeit von Alkali- und Erdalkaliamalgamen mit trockenem Stickoxyd. Die ausgezogenen Kurven drücken mg-Atome pro Min., die unterbrochenen mg-Äquivalente pro Min. aus

Auch das polarographische Verhalten in wasserfreiem Äthylendiamin steht damit im Einklang. Während bei anodischer Polarisation durch Zugabe von Hyponitrit die Kennlinie des als Leitsalz dienenden Natriumnitrats nicht verändert wird, gibt Natriumnitrosid ohne Rücksicht auf seine Herstellungsweise identische Stufen.

Im Gegensatz zur bei der Reduktion von Kohlendioxyd oder Schwefeldioxyd durch kaltflüssiges Natriumamalgam erfolgenden Dimerisierung zu Oxalat- bzw. Hyposulfition entsteht also bei der Umsetzung mit Stickstoffmonoxyd nicht Hyponitrit, sondern das monomere Nitrosidion.

5. Umsetzungen des Stickoxyds mit verschiedenen Amalgamen

Ebenso wie Natriumamalgam reagieren Lithium- und Kaliumamalgam erst bei entsprechender Bewegung mit Stickoxyd, dann aber

bei sonst gleichartigem Reaktionsverlauf etwas rascher (Abb. 6). Beim Zersetzen der Reaktionsprodukte mit Eiswasser bleiben 26% des eingesetzten Stickoxyds als Hyponitrit in der Lösung zurück, während der Rest als Stickoxydul entbunden wird. Offenbar haben sich Lithium- bzw. Kaliumnitroside gebildet.

Ähnlich verhalten sich die kaltflüssigen Amalgame der Erdalkalimetalle. Bariumamalgam nimmt genau die für $Ba(NO)_2$ berechnete

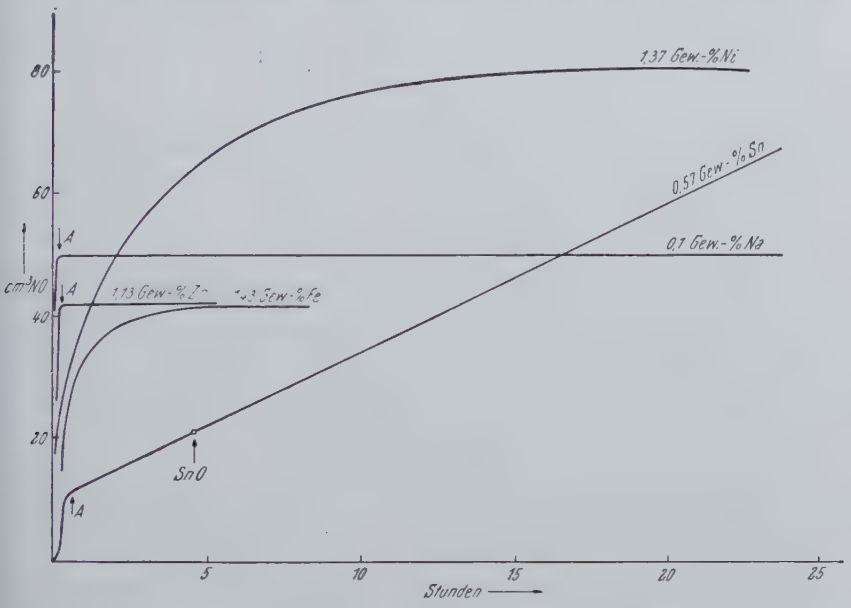


Abb. 7. NO-Aufnahme von Zn, Fe, Sn und Ni-Amalgam im Vergleich zu Na-Amalgam. Bei *A* erfolgte Abscheidung des schwarzen unmittelbaren Reaktionsproduktes

Stickoxydmenge auf, der Reaktionsverlauf ist der gleiche wie bei den Alkaliamalgamen. Das zu Reaktionsende aufschwimmende schwarze Pulver enthält ein Bariumsalz, das durch Wasser zu Stickoxydul und einer unlöslichen Verbindung, vermutlich Bariumhyponitrit, zersetzt wird. Fügt man nämlich Säuren hinzu, so wird entsprechend dem Verhalten des Bariumhyponitrits[12] abermals Stickoxydul in Freiheit gesetzt. Ebenso verhält sich das durch Umsetzung von in flüssigem Ammoniak gelöstem Barium entstehende Salz der Zusammensetzung $Ba(NO)_2$[13, 14]. Demnach ist anzunehmen, daß bei der Umsetzung von Bariumamalgam mit Stickoxyd Bariumnitrosid entsteht. Ähnliche Verhältnisse liegen

[12] *W. Zorn*, Ber. dtsch. chem. Ges. **15**, 1003 (1882).
[13] *R. C. Mentrel*, C. r. acad. sci., Paris **135**, 741 (1902).
[14] *A. Guntz* und *R. C. Mentrel*, Bull. soc. chim. France **29**, 857 (1903).

beim Magnesiumamalgam vor; auch dabei dürfte Magnesiumnitrosid entstehen.

Zum Unterschied von den Erdalkaliamalgamen nimmt Zinkamalgam nur 45% der für $Zn(NO)_2$ berechneten Stickoxydmenge auf (Abb. 7). Die Reaktion setzt beim Vibrieren unter Bespiegelung der Gefäßwände ein. Nach Aufnahme von 45% der für $Zn(NO)_2$ berechneten Stickoxydmenge schwimmt das schwarze Pulver auf und die Reaktion kommt zum Stillstand. Dieses enthält gebundenen Stickstoff und wird durch Wasser unter Stickoxydulentwicklung zersetzt. Neben der Bildung eines Zinknitrosids dürfte auch Zinkoxyd entstanden sein:

$$Zn + NO = ZnO + {}^1/_2\, N_2.$$

Eine derartige Oxydbildung erfolgt mit kompakten Metallen nur an der Oberfläche[15], quantitativ aber mit solchen, die sich in einem aktiven Zustand befinden, wie sie etwa durch Reduktion der Oxyde im Wasserstoffstrom erhalten werden. Derartig hergestelltes Kobalt reagiert bei 150°, Nickel oder Eisen bei 200° mit Stickoxyd zu den entsprechenden Oxyden[16]. In den kaltflüssigen Amalgamen liegen bekanntlich die Amalgame in einem reaktionsfreudigen Zustand vor, da die Bildung von Deckschichten wegfällt. Nimmt man daher an, daß neben der Bildung von Zinknitrosid auch Zinkoxyd entsteht, so würden entsprechend dem gemessenen Gasverbrauch ein Viertel des Zinks zu Nitrosid und drei Viertel zu Zinkoxyd umgesetzt werden.

Im Gegensatz zu den bisher untersuchten kaltflüssigen Amalgamen zeigt sich das Kadmiumamalgam innerhalb des untersuchten Konzentrationsbereiches von 0,5 bis 4 Gew.-% gegenüber Stickoxyd ebenso indifferent wie reines Quecksilber.

Beim Zinnamalgam erfolgt das bei den bisher beschriebenen Umsetzungen das Reaktionsende ankündigende Brechen des Reaktionsteiges zu zwei mechanisch trennbaren Phasen jeweils zwischen 49 und 54% des für $Sn(NO)_2$ berechneten Stickoxydverbrauches. Die entstehende Metallphase ist frei von Zinn. Die Reaktion läuft nun aber weiter, wenn auch nur mit etwa einem Fünftel der bisherigen Reaktionsgeschwindigkeit. Nach 22 Stdn. waren schon 5,8 Mole Stickoxyd pro Grammatom eingesetztes Zinn verbraucht worden, ohne daß die Gasaufnahme verlangsamt oder gar beendet gewesen wäre. Beim Zersetzen des Reaktionsproduktes erfolgt keine Gasentwicklung, hingegen sind Zinnoxyd und beträchtliche Mengen Quecksilbersalz im Reaktionsprodukt enthalten. Zinn scheint demnach im Reaktionsgemisch in einer Form vorzuliegen, die die Oxydation des Quecksilbers durch Stickoxyd außerordentlich begünstigt.

[15] *M. A.* und *M. L. Lemarchands*, C. r. acad. sci., Paris **193**, 49 (1931).
[16] *P. Sabatier* und *J. B. Senderens*, C. r. acad. sci., Paris **114**, 1429 (1892).

Im Gegensatz zu allen bisher reagierenden Amalgamen bleibt das „Nickelamalgam", das eine Suspension von $NiHg_4$ in Quecksilber darstellt[17], beim Kontakt mit Stickoxyd blank. Beim Schütteln erfolgt Gasaufnahme, aber ohne Bespiegelung der Gefäßwände, unter laufender Bildung eines dunkelgrauen Pulvers. Die Gasaufnahme ist nach 6 Molen Stickoxyd pro Grammatom Nickel praktisch beendet. Das Reaktionsprodukt ist frei von Stickstoff und enthält Nickeloxyd und ein Quecksilber(I)-salz. Die Bildung eines Nickelnitrosyls[18] erfolgte also nicht.

Ähnlich verhält sich das „Eisenamalgam", eine Suspension von Eisenteilchen in Quecksilber[19]. Die Umsetzung kommt nach Verbrauch von 92% der für die Reaktion $Fe + NO = FeO + {}^1/_2\,N_2$ berechneten Gasmenge zum Stillstand. Im Reaktionsprodukt ist Eisen(II), nicht aber gebundener Stickstoff oder gebundenes Quecksilber nachzuweisen. Offenbar entstand Eisen(II)-oxyd, nicht aber Eisennitrosyl[20].

Experimenteller Teil

Herstellung der Amalgame: Zur Gewinnung von Natriumamalgam wurden Natrium und Quecksilber in einer mit trockenem N_2 bespülten Trockenkammer vereinigt. Zur Entfernung der dabei unvermeidlichen Haut wurde das flüssige Amalgam über eine Glassinterplatte im Vak. der Ölpumpe in eine Meßbürette eingesaugt, aus der es, ohne mit Luft in Berührung zu kommen, in gewünschter Menge direkt in das Reaktionsgefäß eingebracht werden konnte (Abb. 8). Die Konzentrationsbestimmung erfolgte azidimetrisch.

Kaliumamalgam wurde auf analogem Wege hergestellt.

Lithiumamalgam wurde durch Elektrolyse einer ges. LiCl-Lösung an einer Hg-Kathode bei einer Stromdichte von 0,2 A/cm² hergestellt. Die Trocknung erfolgte durch Erhitzen im Hochvak. Anschließend gelangte es in die Meßbürette (Abb. 8).

Magnesiumamalgam wurde durch Auflösen von Mg-Spänen in Hg bei 150° gewonnen, wobei zur Vermeidung der sonst auftretenden Verschlackung Argon als Schutzgas verwendet wurde.

Bariumamalgam wurde elektrolytisch aus einer ges. $BaCl_2$-Lösung bei einer Stromdichte von 0,25 A/cm² dargestellt und, wie beim Li-Amalgam beschrieben, weiter verfahren.

Zinkamalgam wurde durch Lösen von entfetteten Zinkgranalien in Hg unter Argon bei 120° gewonnen und im Vak. filtriert. Zur azidimetrischen Bestimmung wurde nach Zusatz von Graphit mit 0,1 n H_2SO_4 zersetzt. Kadmiumamalgam wurde durch Auflösen des Metalles in Hg bei Zimmertemp. hergestellt.

Zinn wurde unter Argon bei 100° in Hg gelöst. Die Konzentrationsbestimmung erfolgte durch Erhitzen des Amalgams im Wasserstoffstrom und Rückwaage des Zinns.

„Eisenamalgam" (eine Suspension von α-Eisen in der Größe einiger μ in Hg[19]) wurde durch Elektrolyse einer schwefelsauren $FeSO_4$-Lösung an

[17] *F. Lihl*, Z. Metallkunde **44**, 160 (1953).
[18] *L. Mond* und *C. Wallis*, J. Chem. Soc. London **121**, 32 (1922).
[19] *H. Rabinovich* und *P. B. Zywotinsky*, Kolloid-Z. **52**, 31 (1930).
[20] *W. Manchot* und *E. Enk*, Ann. Chem. **470**, 275 (1929).

einer Hg-Elektrode gewonnen. Zur Konzentrationsbestimmung wurde das Hg bei 470° im H_2-Strom abgeschwelt, der Rückstand nach dem Erkalten mit trockenem Benzol versetzt und nach dem Abdampfen desselben ausgewogen.

„Nickelamalgam" (eine Suspension von $NiHg_4$ in Hg[17]) wurde durch Elektrolyse einer ges. schwefelsauren $NiSO_4$-Lösung bei kathodischer Stromdichte von 0,08 A/cm² erhalten. Die Konzentrationsbestimmung erfolgte wie beim Eisen.

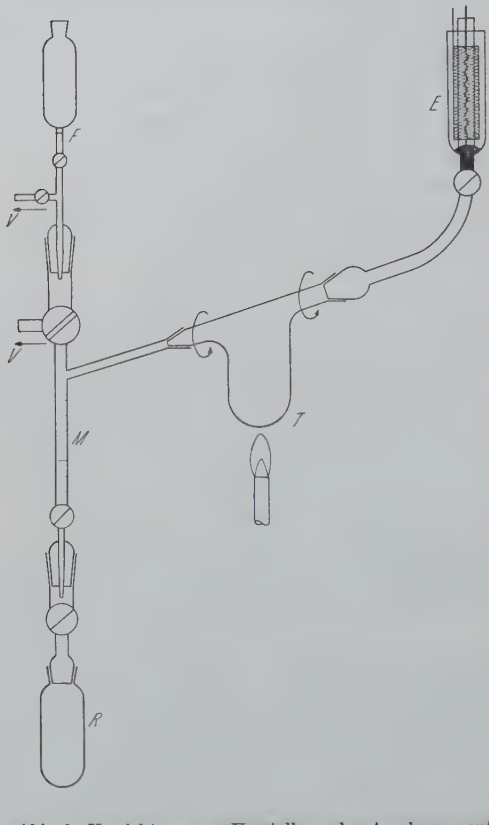


Abb. 8. Vorrichtung zur Herstellung der Amalgame entweder durch direkte Vereinigung der Elemente oder durch Elektrolyse wäßr. Lösungen an Hg-Kathoden und zum Einbringen bekannter Mengen in das Reaktionsgefäß unter Luftausschluß. *F* Fritte, *V* Vakuum, *E* Elektrolyseur, *T* Trocknung, *M* Meßbürette, 3 ccm Inhalt, *R* Reaktionsgefäß

Herstellung und Aufbewahrung des Stickoxyds: Stickoxyd wurde durch Umsetzung von Eisessig mit einer Lösung von $NaNO_2$ und $K_4[Fe(CN)_6]$ erhalten[21]. Durch Verwendung heiß gesättigter Lösungen konnten in 1 Std. etwa 15 l reines NO erhalten werden. Hiezu wurden die entstehenden Gase mit H_2SO_4 gewaschen, durch Kühlung auf — 78° getrocknet und gleichzeitig vom Großteil NO_2 befreit. Sodann wurde in einer mit fl. Luft gekühlten Ausfriertasche kondensiert, in eine zweite Kühlfalle fraktioniert und die Mittelfraktion aus dieser in einem 10 l fassenden Kolben unter Überdruck aufbewahrt.

Die Versuchsanordnung ist in Abb. 9 wiedergegeben. Sie bestand aus einer 100 ccm fassenden Bürette, in der Hg als Sperrflüssigkeit diente, und einem damit über Glasspiralen vakuumdicht und spannungsfrei verbundenen Reaktionsgefäß, das etwa 50 ccm faßte und sich in der Vibrationsmühle befand. Für präparative Versuche wurden Gefäße bis zu 500 ccm Inhalt verwendet.

Das Reaktionsgefäß wurde mit einer bestimmten Anzahl von Glaskugeln gefüllt, die abgemessene Amalgammenge aus der in Abb. 8 gezeigten Bürette im Vak. hinzugefügt, verschlossen und bei *SF 1* an die Spirale (Abb. 9) angesetzt. Alternierend wurde über *H 6* bei geschlossenem *H 7*, *H 3* und *H 2* evakuiert und über *H 2* mit Reinststickstoff gefüllt. Dieser wurde einer

[21] *Ch. M. v. Deventer*, Ber. dtsch. chem. Ges. **26**, 589 (1893).

Stahlflasche entnommen und zunächst nach *Fieser*[22] durch NaOH, $Na_2S_2O_4$ und Antrachinon-2-sulfonat, sodann nach *Meyer* und *Ronge*[23] über aktivem Cu gereinigt und schließlich durch Kühlung mit fl. Luft getrocknet. Die Reaktion wurde durch Messung des Gasverbrauches gegen die Zeit verfolgt.

Isolierung des Reaktionsproduktes: Der kurz vor Reaktionsende anfallende Reaktionsteig (Abb. 2) wurde in einer Trockenkammer in einem Porzellanschiffchen eingefüllt und mit Petroläther überschichtet. Dieses wurde in eine mit einem Paraffinölmantel umgebene einseitig verschlossene Röhre eingebracht. Nachdem durch Evakuieren die Petrolätherschicht verdampft

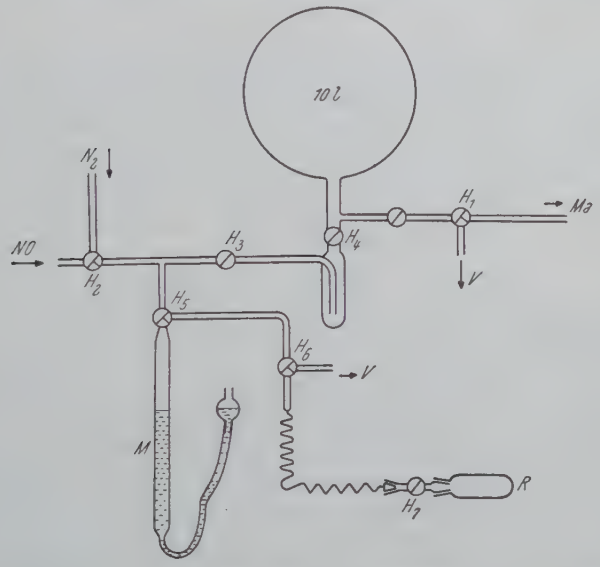


Abb. 9. Versuchsanordnung. *R* Reaktionsgefäß, *M* Meßbürette, 100 ccm Inhalt, *V* Vakuum, *Ma* Manometer, *H 1* bis *H 7* Hähne

worden war, wurde bei 200° im Vak. das metallische Hg abdestilliert. Nach dem Erkalten im Vak. wurde mit H_2 gefüllt, die schwach gelbliche Substanz zur Befreiung der Oxyde mit über Na_2SO_4 entwässertem Aceton gewaschen und im Vak. von dessen Resten befreit.

Die Umsetzung von NO mit Na in flüssigem Ammoniak: Durch eine filtrierte Lösung von $^1/_2$ g Na in etwa 50 ml flüssigem NH_3, der über $NaNH_2$ getrocknet worden war, wurde bei Temperaturen zwischen — 50 und — 60° solange trockenes NO geleitet, bis sich die Lösung entfärbt hatte. Nun wurde NH_3 abdestilliert und der weiße Rückstand in vorher im Vak. getrocknete und mit Argon gefüllte Röhrchen abgeschmolzen.

Die Umsetzung von NO mit geschmolzenem Na: Ein mit N_2 gefülltes Supremax-Rohr, das durch einen Paraffinölmantel auf 200° erhitzt werden konnte, enthielt ein Schiffchen mit 1 g frisch geschnittenem Na. NO, das

[22] *L. F. Fieser*, J. Amer. Chem. Soc. **46**, 2639 (1924).
[23] *F. Meyer* und *G. Ronge*, Angew. Chem. **52**, 637 (1939).

mit trockenem reinem N_2 im Verhältnis 1 : 1 gemischt war, wurde im mäßigen Strom (etwa 3 Blasen pro Sek.) bei langsam steigender Temperatur über das Natrium geleitet. Unter den von *Gehlen*[10] angegebenen Bedingungen (Mischungsverhältnis der Gase 1 : 4, Temp. 150°) konnte nur unvollständige Reaktion festgestellt werden. Hingegen erfolgte die Bildung quantitativ unter den genannten Bedingungen. Nach dem Erkalten im Gasstrom wurde in trockene Röhrchen abgefüllt und diese abgeschmolzen.

Darstellung von Natriumhyponitrit: Nach den Angaben von *Addison, Gamlen* und *Thompson*[24] wurde eine wäßr. $NaNO_2$-Lösung mit Na-Amalgam reduziert. Das Produkt wurde aus Alkohol umkristallisiert und zur Entwässerung 20 Stdn. über P_2O_5 dem Ölpumpenvak. ausgesetzt.

Analysen: Natrium wurde einerseits acidimetrisch und anderseits als Na_2SO_4 bestimmt. Quecksilbersalz enthaltende Stoffe wurden vorher mit Wasser ausgezogen und die Filtrate verwendet. Hyponitrit wurde aus neutraler Lösung als Silberhyponitrit gefällt und als solches bestimmt. Die Bestimmung des Stickoxyduls erfolgte volumetrisch nach Zersetzung mit 5 m NaCl-Lösung und Korrektur für die Löslichkeit des Gases. Der in der Lösung verbleibende Stickstoff wurde nach *Parnas*[25] bestimmt. Die Summe aus den beiden Bestimmungen ergab den Gesamtstickstoffgehalt (Tabelle 1).

Zur Feststellung der Oxydationsstufe des Quecksilbers wurde die Probe mit kaltem Eisessig gelaugt und filtriert. Hiebei ging Hg(I)-Salz in Lösung. Der Rückstand wurde mit kalter HCl behandelt, wobei HgO in Lösung geht, während Hg-Metall zurückbleibt.

Für die *Debye-Scherrer*-Aufnahmen wurden vorher im Vak. ausgeheizte Röhrchen aus *Lindemann*-Glas in der Trockenkammer gefüllt und mit einer elektrisch geheizten Drahtschlinge abgeschmolzen.

Untersuchungen in wasserfreiem Äthylendiamin: Die polarographischen Untersuchungen in wasserfreiem Äthylendiamin erfolgten in der von *Gutmann* und *Schöber*[26] beschriebenen Anordnung, wobei als Leitsalz $NaNO_3$ verwendet wurde. Da die polarographische Untersuchung von Anionen in Äthylendiamin bisher noch nicht erfolgte, wurde von der Angabe charakteristischer polarographischer Größen abgesehen. Beim Lösen von wasserfreiem Nickelchlorid in Äthylendiamin entstand eine hellgelbe Lösung, die beim Zusatz eines Überschusses von KCN schwach rosa wurde. Beim Hinzufügen von Natriumnitrosid wurde die Lösung tiefviolett, während sie beim Zusatz von wasserfreiem Natriumhyponitrit unverändert blieb.

Den österreichischen Stickstoffwerken AG sei für die Unterstützung der Untersuchungen aufrichtig gedankt.

[24] *C. C. Addison, G. A. Gamlen* und *R. Thompson*, J. Chem. Soc. London **1952**, 338, 346.

[25] *J. K. Parnas*, Z. analyt. Chem. **114**, 261 (1938).

[26] *V. Gutmann* und *G. Schöber*, Mh. Chem. **88**, 206 (1957).

Mittlere Ringe XII:
Die intramolekulare Acylierung der ω-(p-Tolyl)-n-fettsäuren*

Von

Rolf Huisgen und Volker Vossius[1]

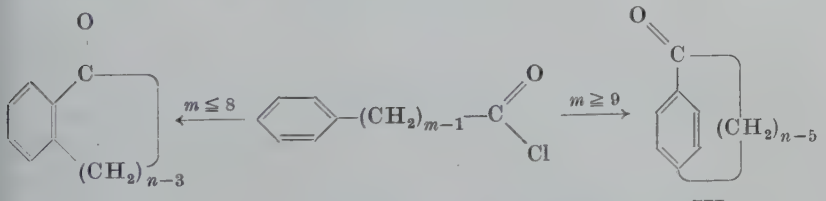
Aus dem Institut für Organische Chemie der Universität München

Mit 2 Abbildungen

(Eingegangen am 25. Juni 1957)

Die normale intramolekulare o-Acylierung der ω-Phenyl-fettsäure-chloride macht von einer bestimmten Kettenlänge an einer p-Acylierung Platz. Bei Blockierung dieser Stellung durch eine Methylgruppe wird der Ketonring über die m-Positionen angegliedert: Die p-Tolyl-fettsäuren liefern von der η-(p-Tolyl)-caprylsäure an die 1,2,3-(4′-Methyl-benzo)-cyclen-(1)-one-(4) (VII). Darstellung und Hochverdünnungscyclisierung der ω-(p-Tolyl)-fettsäuren bis zur p-Tolyl-palmitinsäure werden beschrieben. An Hand der UV-Spektren wird die sterische Mesomeriehinderung in den neuen Klassen von Ringketonen diskutiert.

In einer vorausgehenden Arbeit wurde gezeigt, daß bei der intramolekularen *Friedel-Crafts*-Acylierung der ω-Phenyl-fettsäurechloride (I) in hoher Verdünnung mit $m \geqslant 9$ die normale o-Acylierung zu II von



II I III

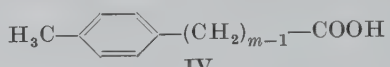
* Herrn Prof. Dr. *F. Wessely* zum 60. Geburtstag am 3. August 1957 in Verehrung gewidmet.

[1] Dissertation *V. Vossius*, Universität München (1955).

einer p-Acylierung abgelöst wird, die zu den Ansa-Ketonen III führt[2]. Es bot nun Interesse, die Ausweichreaktionen kennenzulernen, die bei der Blockierung der bei allen Alkylbenzolen begünstigten p-Acylierung auftreten. Diese Blockierung ließ sich am einfachsten mit einer Methylgruppe erzielen.

A. Darstellung der ω-(p-Tolyl)-fettsäuren

Die Carbonsäuren IV fanden sich nur bis $m = 4$ in der Literatur beschrieben. Der oben erwähnte Vorzug der Acylierung in der p-Stellung zu einer Alkylgruppe garantierte den glatten Verlauf der *Friedel-Crafts*-



IV

Reaktion des Toluols mit Dicarbonsäure-halbester-chloriden, dem sich die *Wolff-Kishner*-Reduktion der Ketosäuren anschloß (Methode A in Tabelle 1).

Tabelle 1. Darstellung und Eigenschaften der ω-(p-Tolyl)-n-fettsäuren (IV)

IV, m =	Synthese aus		Schmp.	Sdp./Torr
	IV, m =	mit Methode		
3			117°	130—140°/11
4			59—60°	165—175°/11
5	4	B	78—79°	
6	Toluol	A	60—61°	152—157°/0,6
7	6	B		
	Toluol	A	71—72°	157—159°/0,1
8	4	C		
	Toluol	A	55—56°	177—180°/0,5
9	Toluol	A	64—65°	188—194°/0,5
10	6	C		
	Toluol	A	57—58°	155—160°/0,02
11	10	B	76—77°	163—164°/0,01
14	4	C	67—68°	
16	Toluol	A	70—71°	

Für die Verlängerung der Carbonsäurekette um ein Glied erwies sich trotz seiner 5 Stufen der *Kolbe*sche Weg über das Nitril anderen Methoden überlegen (B in Tabelle 1). Die Umsetzung der ω-(p-Tolyl)-alkyl-cadmium-Verbindungen[3] mit Dicarbonsäure-halbester-chloriden,

[2] *R. Huisgen, W. Rapp, I. Ugi, H. Walz* und *I. Glogger*, Ann. Chem. **586**, 52 (1954).

[3] Zur Chemie der Organocadmium-Verbindungen: *J. Cason*, Chem. Rev. **40**, 15 (1947); Org. Synth. **28**, 75 (1948). — *J. Vène*, Bull. soc. chim. France **1950**, D 163.

wiederum die *Wolff-Kishner*-Reduktion nachfolgend, ermöglichte eine Kettenverlängerung um die Zahl der Kohlenstoffatome aller bequem zugänglichen Dicarbonsäuren (C in Tabelle 1). Die Malonestersynthese des p-Xylyl-bromids bot den rationellsten Weg zu IV, $m = 3$; die *Friedel-Crafts*-Reaktion des Toluols mit γ-Butyrolacton gab IV, $m = 4$, in einer Reaktionsstufe. Tabelle 1 zeigt die auf diesen Wegen bereiteten p-Tolyl-fettsäuren.

B. Cyclisierung und Konstitution der Ringketone

Für die Schließung größerer als 6gliedriger Ringe bedienten wir uns der früher beschriebenen *Friedel-Crafts*-Acylierung in hoher Verdünnung[2, 4]. Angesichts der sehr langen Verweilzeiten des Reaktionsproduktes im System Aluminiumhalogenid-Schwefelkohlenstoff durfte die Gefahr von Umlagerungen nicht übersehen werden; diese Gefahr der intra- und intermolekularen Alkyl- und Acylwanderungen nimmt bekanntlich mit steigender Substitution des aromatischen Kerns zu. Obwohl sich inzwischen in unserem Arbeitskreis das in Schwefelkohlenstoff leicht lösliche Aluminiumbromid als überlegenes Kondensationsmittel für die intramolekulare Acylierung erwiesen hatte[5], hielten wir es nicht für ratsam, vom Aluminiumchlorid abzugehen; beim Arbeiten mit dem Bromid als stärker elektrophilem Katalysator erschien uns die Chance unerwünschter Alkylverschiebungen größer.

Mit einem umfangreichen Versuchsmaterial hat vornehmlich *G. Baddeley* zur Klärung der Ursachen und Bedingungen der Alkyl- und Acylverschiebungen sowie Alkyl-Isomerisierungen bei *Friedel-Crafts*-Reaktionen beigetragen[6]. Alkylwanderungen erfolgen z. B. besonders leicht, wenn damit einer sterisch mesomeriegehinderten Ketogruppe die Rückkehr in eine spannungsfreie, koplanare Lage ermöglicht wird. So liefert etwa 2,4,6-Trimethyl-acetophenon mit Aluminiumchlorid bei 100° 2,4,5-Trimethyl-acetophenon; bei 125° wandert auch die zweite Methylgruppe aus der o-Position des Carbonyls, wobei 3,4,5-Trimethyl-acetophenon gebildet wird.

Bei mehreren Cyclisierungen ergab sich hinsichtlich der Eintropfgeschwindigkeit des Säurechlorids in mMol/Std. ein Optimum, bei dessen Verminderung Rohausbeute und Reinheit des Produkts zurückgingen (Tabelle 2). Wir bringen das mit Störreaktionen der genannten Art in Zusammenhang, die nach dem Ringschluß vom überschüssigen Kondensationsmittel ausgelöst werden.

[4] *R. Huisgen* und *W. Rapp*, Chem. Ber. **85**, 826 (1952).

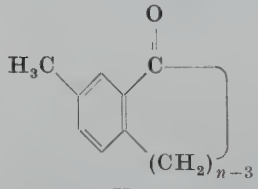
[5] *R. Huisgen, I. Ugi, E. Rauenbusch, V. Vossius* und *H. Oertel*, Chem. Ber. **90** (1957), im Druck.

[6] *G. Baddeley*, Quart. Rev. Chem. Soc. London **8**, 355 (1954). — *G. Baddeley* und *R. Williamson*, J. Chem. Soc. London **1956**, 4647.

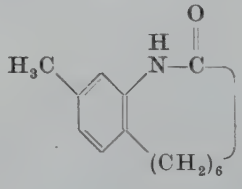
Tabelle 2. Intramolekulare Acylierung der ω-(p-Tolyl)-fettsäurechloride mit Aluminiumchlorid in Schwefelkohlenstoff

Säurechlorid von IV, m =	Eintropfgeschwindigkeit in mMol/Std.	Rohausbeute in % d. Th.	Annellierung	Konstitution des Ringketons
3	ohne Verdünnung	80	o	V, $n = 5$
4	ohne Verdünnung	80	o	V, $n = 6$
5	6,2	70	o	V, $n = 7$
6	5,2; 2,1	78; 69	o	V, $n = 8$
7	4,6; 2,2	7; 6	o	V, $n = 9$
8	4,3; 2,3; 1,2	4; 10; 9	m (?)	VII, $n = 11$ (?)
9	2,8; 2,7	20; 17	m	VII, $n = 12$
10	1,6; 0,91	26; 35	m	VII, $n = 13$
11	2,4	28	m	VII, $n = 14$
14	1,3	31	m	VII, $n = 17$
16	2,8	29	m	VII, $n = 19$

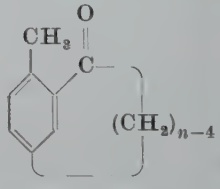
Von den in Tabelle 2 zusammengestellten Cyclisierungen waren lediglich die zu V, $n = 5$, 6, führenden früher beschrieben[7, 8]. Für die höheren Homologen bis zu ζ-(p-Tolyl)-önanthsäure (IV, $m = 7$) durfte eine entsprechende o-Acylierung zu 1,2-(4′-Methyl-benzo)-cyclen-(1)-onen-(3) der Formel V angenommen werden, zumal die reinen Ringketone eine auffallende spektrale Ähnlichkeit mit den 1,2-Benzo-cyclen-(1)-onen-(3)[9] aufwiesen. Am Beispiel des Tolu-cyclononenons V, $n = 9$, wurde der Nachweis fehlender Methylwanderung bei der intramolekularen Acylierung auf folgendem Weg erbracht: Die *Beckmann*-Umlagerung des *anti*-Oxim-benzolsulfonats gab das Lactam VI; saure Hydrolyse zur Aminosäure und reduktive Desaminierung über das Diazoniumsalz führte zur unveränderten p-Tolyl-önanthsäure IV, $m = 7$, zurück. Das Hydrolysenprodukt von VI ist nicht identisch mit der eigens synthetisierten ζ-(4-Methyl-3-amino-phenyl)-önanthsäure, was die Möglichkeit einer intramolekularen m-Acylierung der Säure IV, $m = 7$, ausschließt.



V



VI



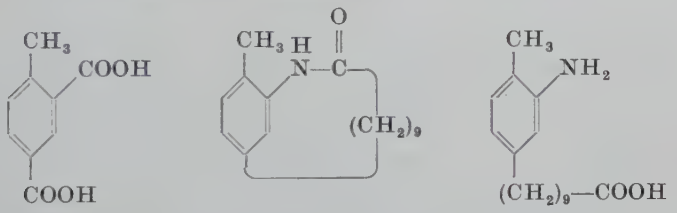
VII

[7] *W. v. Miller* und *G. Rohde*, Ber. dtsch. chem. Ges. **23**, 1887 (1890).

[8] *F. Krollpfeiffer* und *W. Schäfer*, Ber. dtsch. chem. Ges. **56**, 620 (1923). — *F. Mayer* und *G. Stamm*, ebenda **56**, 1424 (1923). — *L. Ruzicka* und *H. Waldmann*, Helv. Chim. Acta **15**, 907 (1932). — *E. de Barry Barnett* und *F. G. Sanders*, J. Chem. Soc. London **1933**, 434.

[9] *R. Huisgen*, *W. Rapp*, *I. Ugi*, *H. Walz* und *E. Mergenthaler*, Ann. Chem. **586**, 1 (1954).

Die Ausbeuteangaben der Tabelle 2 lehren, daß die Methylgruppe die o-Acylierung günstig beeinflußt. Im Vergleich zu den ω-Phenylfettsäure-chloriden durften die Reaktionszeiten verkürzt werden: Eintropfen von 0,26 Mol ε-(p-Tolyl)-capronsäure-chlorid in die siedende Suspension von Aluminiumchlorid in Schwefelkohlenstoff innerhalb von nur 50 Stdn. lieferte 78% d. Th. am Ringketon V, $n = 8$. Während II, $n = 9$, mit Aluminiumchlorid überhaupt nicht mehr gefaßt und erst mit Aluminiumbromid in bescheidenem Ausmaß zugänglich wurde[5], waren die Ausbeuten an V, $n = 9$, unter normalen Verdünnungsbedingungen recht beachtlich; man nähert sich beim 9gliedrigen Ring bereits dem Bildungsminimum mittlerer Ringe. Ob die höheren Ausbeuten an Ringketonen aus p-Tolyl-fettsäure-chloriden auf eine Aktivierung der intramolekularen Reaktion durch die Methylgruppe oder auf eine Hemmung der konkurrierenden, intermolekularen Acylierung zurückgehen, vermögen wir nicht zu entscheiden; die Methylgruppe blockiert immerhin den bevorzugten Ort der zu hochmolekularen Produkten führenden intermolekularen Substitution.



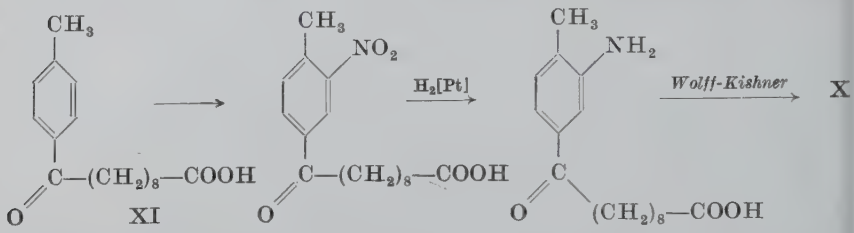
VIII IX X

Die höheren ω-(p-Tolyl)-fettsäure-chloride IV, $m \geqslant 9$, schließen den Ring über die m-Positionen des aromatischen Kerns, wobei die Aktivierung durch die o-ständige Methylgruppe eine lenkende Wirkung ausübt. Es bietet sich hier der Zugang zu einer neuen Klasse aromatischer Ringketone. Für diesen Annellierungstyp spricht die Oxydation des 1,2,3-(4′-Methyl-benzo)-cyclododecen-(1)-ons-(4) (VII, $n = 12$) mit 20%iger Salpetersäure bei 100°, die 4-Methyl-isophthalsäure (VIII) ergab; man nutzt dabei die bekannte, im Vergleich zur Methylengruppe geringere Oxydationsempfindlichkeit des Methyls[10]. Die vollständige Oxydation der Seitenketten zur Benzol-1,2,4-tricarbonsäure läßt natürlich keinerlei konstitutionelle Rückschlüsse zu.

---

[10] *W. Young*, Ber. dtsch. chem. Ges. **25**, 2102 (1892), erhielt 3-Methylphthalsäure aus 4-Methyl-indanon-(1). Auch die Position der Methylgruppe ist bedeutsam: *A. Claus* und *R. Wollner*, ebenda **18**, 1856 (1885), gelangten bei der Oxydation des 2,5-Dimethyl-acetophenons mit Salpetersäure oder Permanganat zu 4-Methyl-isophthalsäure; analog lieferte 2,4-Dimethylbenzoesäure mit verd. Salpetersäure 2-Methyl-terephthalsäure: *W. H. Bentley* und *W. H. Perkin*, J. Chem. Soc. London **71**, 157 (1897).

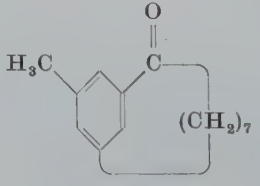
Daß die Cyclisierung nicht von einer Isomerisierung des Kohlenstoffskeletts begleitet ist, wurde am Beispiel des Ketons VII, $n = 13$, aus ω-(p-Tolyl)-caprinsäure-chlorid gezeigt. Die *Beckmann*-Umlagerung des Oxims lieferte das m-Benz-lactam IX und nach Hydrolyse die ω-(4-Methyl-3-amino-phenyl)-caprinsäure (X). Diese Verbindung erwies sich identisch



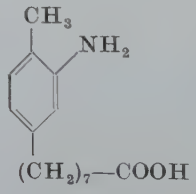
mit einem authentischen Präparat, das wir aus ω-(p-Toluyl)-pelargonsäure (XI), der Vorstufe bei der Synthese der ω-(p-Tolyl)-caprinsäure, über das kristalline Nitroderivat bereiteten; die Nitrierung der Ketosäure XI ist eindeutig.

Während den Cyclisierungsprodukten aller p-Tolyl-fettsäuren IV, $m \geqslant 9$ auf Grund ihrer spektralen Ähnlichkeit die Konstitution VII zukommen dürfte, erfordert die intramolekulare Acylierung der η-(p-Tolyl)-caprylsäure (IV, $m = 8$) als Übergangsglied eine gesonderte Besprechung. Hier entstanden bei drei Versuchen unter verschiedenen Bedingungen jeweils abweichend zusammengesetzte Ketongemische, ohne daß die Ursachen als geklärt gelten können. Bei relativ hoher Zutropfgeschwindigkeit des Säurechlorids (2,3 mMol/Std.) wurde über das kristallisierte Semicarbazon ein flüssiges Keton isoliert, dessen UV-Absorption mit VII, $n = 11$, vereinbar wäre (vgl. Abb. 2).

Daneben trat ein isomeres Keton mit Schmp. 61° auf, das bei längerer Eintropfzeit (1,2 mMol/Std.) und größerem Aluminiumchloridüberschuß als Hauptprodukt anfiel. Das UV-Spektrum ($\lambda_{max} = 258$ mμ; $\varepsilon_{max} = 10700$) spricht im Gegensatz zu dem des vorerwähnten Ketons für eine fast ungeschwächte Konjugation zwischen aromatischem Kern und Carbonyl; lediglich die Spektren der stereoisomeren 2,4-Dinitrophenyl-hydrazone weisen als empfindlicheres Indiz auf eine gewisse



XII



XIII

sterische Mesomeriehinderung. Diesem Befund wie auch dem Auftreten einer bescheidenen Menge Benzol-1,3,5-tricarbonsäure bei der Permanganatoxydation würde die Formel XII gerecht. Vielleicht mit VII, $n = 11$, als Vorstufe gewährt diese Methylwanderung in die o-Position die Möglichkeit einer koplanaren Einstellung der Ketogruppe in die Kernebene. Die aus dem kristallinen Keton über Oxim und Isoxim erhaltene Aminosäure erwies sich von synthetischer η-(4-Methyl-3-amino-phenyl)-caprylsäure verschieden. Die Konstitution XII des Ketons bedarf allerdings noch weiterer Bestätigung.

C. Sterische Mesomeriehinderung in Tolu-cyclenonen

Wie in den 1,2-Benzo-cyclenonen[9] wirkt sich auch in den 4′-Methylderivaten der Formel V die *Mittlere-Ring-Torsion*[11] in einem mit der Ringgröße steigenden Herausdrehen der Carbonylgruppe aus der Ebene

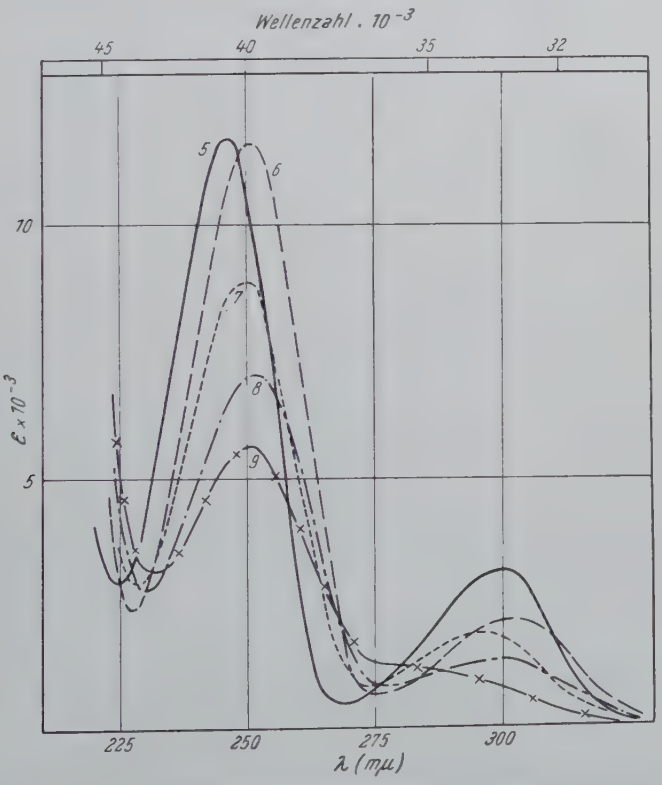


Abb. 1. UV-Absorption der 1,2-(4′-Methyl-benzo)-cyclenone V in Äthanol. Die Zahlen neben den Maxima geben die Ringgröße n an

[11] Zusammenfassung: *R. Huisgen*, Angew. Chem. **69**, 341 (1957).

des aromatischen Kernes aus. Die auf einen $N \rightarrow V_1$-Übergang zurückgehende Absorptionsbande bei 250 mμ zeigt mit steigender Ringgröße sinkende Extinktion; diese indiziert eine in der Folge V, $n = 6$ bis 9, zunehmende sterische Mesomeriehinderung (Abb. 1). Aus den Oszillatorenstärken, die als grobes Maß für die Konjugationsenergie betrachtet werden können[12], errechnet sich der Torsionswinkel für VI, $n = 9$, zu 47°[5].

Auf Grund der geringeren Koppelungsenergie zwischen CN-Doppelbindung und aromatischem Kern, verglichen mit der Konjugationsenergie des Arylketons, findet sich das Phänomen der Mesomeriehinderung in den Oximen, Semicarbazonen und 2,4-Dinitrophenyl-hydrazonen der Ketone V viel stärker ausgeprägt. Mit einer völligen Konjugationslöschung in den Abkömmlingen von V, $n = 8$, 9, entsprechen die Verhältnisse sehr denen der Reihe II[9], so daß wir uns auf eine Wiedergabe der UV-Absorptions-Maxima in Tabelle 3 beschränken können. Auch die relative Stabilität der geometrisch-isomeren Oxime von V, $n = 8$, stimmt mit derjenigen der Oxime aus II, $n = 9$, überein[13].

Wie das Molekülmodell aus *Stuart-Briegleb*-Kalotten zeigt, sind die Ketone VII mit ihrem über die m-Positionen des aromatischen Kerns

Tabelle 3. 1,2-(4′-Methyl-benzo)-cyclenone-(3) (V) und Derivate

V, n =	5	6	7	8	9
Ketone:					
Schmp.	65°	33°	fl.	fl.	fl.
λ (Max.) in mμ	247	251	250	252	250
ε (Max.) · 10^{-3}	11,75	11,60	8,85	7,00	5,57
Oxime:					
Schmp.	162°	102°	150°	137° u. 102°	144°
λ (Max.) in mμ	255	256	241	($N \rightarrow V_1$-Bande	
ε (Max.) · 10^{-3}	12,30	11,70	9,40	verschwunden)	
Semicarbazone:					
Schmp.	228°	225°	202°	183°	195°
λ (Max.) in mμ	273	283	264	(Bande hypsochrom	
ε (Max.) · 10^{-3}	15,50	16,80	16,40	abgewandert)	
2,4-Dinitrophenyl-hydrazone:					
Schmp.	296°	279°	221°	129°	162°
Kristallfarbe	rot-violett	weinrot	hell-scharlach	gelb	gelb
λ (Max.) in mμ	385	385	370	363	363
ε (Max.) · 10^{-3}	31,40	29,05	26,40	24,60	24,80

[12] *H. B. Klevens* und *J. R. Platt*, J. Amer. Chem. Soc. **71**, 1714 (1949). — *G. D. Hedden* und *W. G. Brown*, ebenda **75**, 3744 (1953).

[13] *R. Huisgen*, *I. Ugi*, *H. Brade* und *E. Rauenbusch*, Ann. Chem. **586**, 30 (1954).

angeschlossenen 11- bis 19gliedrigen Ring frei von Mittlerer-Ring-Torsion. Selbst die Nachbarschaft von Methyl- und Carbonylgruppe in VII führt noch nicht zu einer Überschneidung der Wirkungsradien. Allerdings müßte das Verweilen der Carbonylgruppe in der Kernebene mit einer Blockierung der freien Rotation der Methylgruppe um ihre CC-Bindung erkauft werden. Ein solcher Entropiefaktor genügt aber erfahrungsgemäß bereits, um die Koplanarität der π-Bindungssysteme zu vereiteln:

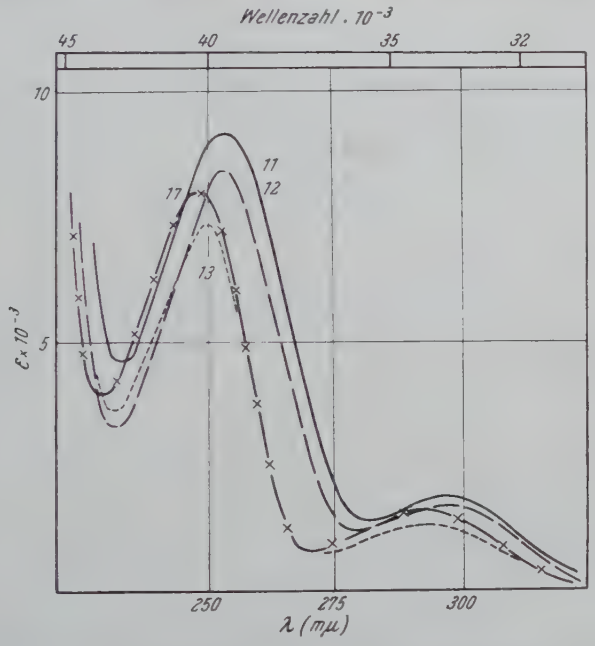


Abb. 2. UV-Spektren der 1,2,3-(4'-Methyl-benzo)-cyclen-(1)-one-(4) VII in Äthanol; Zahlen = Ringgröße *n*

Die Carbonylgruppe wird so weit aus der Benzolebene herausgedreht, daß dem Methyl die Rotationsfähigkeit gerade noch erhalten bleibt.

Die UV-Spektren der Ketone VII in Abb. 2 verraten eine geschwächte Konjugationsbeziehung zwischen Kern und Carbonyl. Die Oszillatorenstärke, auf 7-Methyl-tetralon-(1) als Standard bezogen, spricht für Torsionswinkel von 32 bis 36°. Die weitgehende Unabhängigkeit der sterischen Mesomeriehinderung von der Ringgröße zeigt, daß es sich nicht um einen „Mittleren-Ring-Effekt" handeln kann und stützt den am Modell abgeleiteten Zusammenhang mit der nachbarständigen Methylgruppe.

Der Umsatz der Ketone VII mit Carbonylreagenzien bereitet mit zunehmender Ringgröße in steigendem Maße Schwierigkeiten. Während die niedrigen Glieder glatt auch Oxime und Semicarbazone lieferten,

gelang bei VII, $n = 19$, nur noch die Reaktion mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin. Alle Ketone VII ergaben übrigens Paare geometrisch isomerer 2,4-Dinitrophenyl-hydrazone. Die nicht sonderlich häufige *cis-trans*-Isomerie der Arylhydrazone[14] wird bei aromatisch-aliphatischen Ketonen nach den Erfahrungen unseres Laboratoriums nur dann realisiert, wenn die Konjugationsbeziehung zwischen Hydrazonsystem und aromatischem Kern gestört ist[9, 15]. Neben orangegelben, konjugationsgelöschten 2,4-Dinitrophenyl-hydrazonen von VII mit Absorptionsmaxima bei 362 bis 363 mμ wurden hellrote Isomere isoliert; Farbe und Maxima bei 366 bis 370 mμ deuten auf schwache Konjugation. Die UV-Spektren der den Hydrazonen elektronisch ähnlichen *cis-trans*-isomeren Oximtrinitrophenyläther von II, $n = 7, 8$, zeugten von einer stärkeren Mesomeriehinderung beim *syn*-Isomeren[15a]; wir sind geneigt, diese Konfigurationszuordnung auf die isomeren Hydrazone von VII zu übertragen. Tabelle 4 vermittelt die Übersicht der spektralen Eigenschaften der Ketone VII und ihrer Derivate.

Tabelle 4. 1,2,3-(4′-Methyl-benzo)-cyclenone-(4) VII und ihre 2,4-Dinitrophenyl-hydrazone

VII, n =	12	13	14	17	19
Ketone:					
λ (Max.) in mμ	253	251	248	249	252
ε (Max.) · 10^{-3}	8,40	6,90	7,80	8,00	7,95
2,4-Dinitrophenyl-hydrazone (Isomere A und B)					
A. Schmp.	169°	136°	144°	97°	
λ (Max.) in mμ	362	363	362	362	
ε (Max.) · 10^{-3}	25,20	25,45	25,30	27,95	
B. Schmp.	144°	131°	153°	111°	115°
λ (Max.) in mμ	366	367	369	365	370
ε (Max.) · 10^{-3}	23,40	25,40	24,60	24,70	24,46

Experimenteller Teil

Darstellung der ω-(p-Tolyl)-fettsäuren

β-(p-Tolyl)-propionsäure (IV, $m = 3$).

Bequemer als die Bereitung über p-Methyl-zimtsäure durch Reduktion[16] erwies sich die Malonestersynthese mit *p-Xylyl-bromid*. In die Lösung von

[14] Lit. vgl. Fußnote 16 der II. Mitt. dieser Reihe [9].

[15] *R. Huisgen* und *U. Rietz*, unveröffentlicht. — *R. Huisgen*, *V. Trescher* und *H. Oertel*, unveröffentlicht. — *F. Ramirez* und *A. F. Kirby*, J. Amer. Chem. Soc. **75**, 6026 (1953); **76**, 1037 (1954).

[15a] *R. Huisgen*, *J. Witte* und *W. Jira*, Chem. Ber. **90** (1957), im Druck.

[16] a) *Th. Kröber*, Ber. dtsch. chem. Ges. **23**, 1026 (1890). — b) *W. v. Miller* und *G. Rohde*, ebenda **23**, 1887 (1890).

1 g-Atom Natrium in 400 ccm absol. Äthanol wurden 2,0 Mol Malonester und alsdann bei 20° 77 g krist. p-Xylyl-bromid (0,41 Mol) eingetragen. Nach 2 Stdn. bei 20° und 3 Stdn. in der Siedehitze wurde wie üblich aufgearbeitet, alkalisch verseift und anschließend decarboxyliert. Die Ausbeute an bei 109 bis 112° schmelzender Rohsäure betrug 35 g (52% d. Th.); nach mehrfachem Umlösen aus Petroläther farblose Nadeln vom Schmp. 117° (120°[16a]; 116°[16b]). Das mit Thionylchlorid bereitete Säurechlorid ging bei 121 bis 124°/11 Torr über.

γ-(p-Tolyl)-buttersäure (IV, $m = 4$).

Rascher als die Succinoylierung des Toluols mit nachfolgender *Clemmensen*-Reduktion[17, 18] führte die Reaktion des Toluols mit γ-Butyrolacton zum Ziel, in Anlehnung an die Bereitung der γ-Phenyl-buttersäure ausgeführt[19].

1,25 Äquival. Aluminiumchlorid wurden in die Toluollösung des Lactons bei 65° eingetragen. Die Aufarbeitung nach 3stünd. Erhitzen auf 100° ergab 75% d. Th. einer rohen Säure, die bei 165 bis 175°/11 Torr überging und bei 47 bis 49° schmolz. Umkristallisieren aus eiskaltem Petroläther brachte den Schmp. auf 59 bis 60° (58 bis 59°[17]; 59°[18]).

δ-(p-Tolyl)-valeriansäure (IV, $m = 5$).

4-(p-Tolyl)-n-butanol: 1 Mol des bei 142 bis 143°/11 Torr übergehenden p-Tolyl-buttersäure-äthylesters wurde mit 0,60 Mol Lithiumaluminiumhydrid in absol. Äther reduziert. Bei 137 bis 138°/11 Torr gingen 93% d. Th. an farblosem Carbinol über.

4-(p-Tolyl)-n-butyl-bromid: 1 Mol des Carbinols erhitzte man mit 300 ccm 48%iger Bromwasserstoffsäure und 2 g rotem Phosphor 6 Stdn. im Ölbad zum Sieden und versetzte während weiterer 2 Stdn. mit 60 ccm konz. Schwefelsäure. Nach Gießen auf Eis und Abtrennen wurde das Bromid mit 10 Vol.-% eiskalter konz. Schwefelsäure geschüttelt, dann gewaschen, getrocknet und bei 134°/12 Torr destilliert. Ausbeute 80% d. Th.

δ-(p-Tolyl)-valeriansäure: 35 g des Bromides wurden in 200 ccm 80%igem Äthanol mit 30 g Kaliumcyanid 8 Stdn. rückflußgekocht. Nach Abdestillieren von 120 ccm Alkohol und Erkalten wurde mit Wasser-Äther aufgearbeitet. Nach Abziehen des Solvens verseiften wir das rohe Nitril mit 60 ccm konz. Schwefelsäure und 50 ccm Wasser durch vorsichtiges Erhitzen. Beim Eingießen in Eiswasser schied sich die Säure sofort kristallin ab. Nach Umfällen aus Sodalösung mit Salzsäure wurden 26 g (88% d. Th.) Carbonsäure erhalten mit Schmp. 78,5 bis 79° nach Umlösen aus Petroläther.

$C_{12}H_{16}O_2$ (192,25). Ber. C 74,96, H 8,39. Gef. C 74,45, H 8,14.

Das *Säurechlorid*, mit Thionylchlorid in 95% Ausbeute erhalten, zeigte Sdp. 146 bis 147°/12 Torr.

ε-(p-Tolyl)-capronsäure (IV, $m = 6$).

Bei der *Friedel-Crafts*-Synthese des Adipin-dichlorids mit Toluol trat die p-Toluyl-valeriansäure naturgemäß neben dem Diketon nur untergeordnet auf[17].

[17] *W. Borsche*, Ber. dtsch. chem. Ges. **52**, 2077 (1919).

[18] *E. de Barry Barnett* und *F. G. Sanders*, J. Chem. Soc. London **1933**, 434.

[19] *R. V. Christian*, J. Amer. Chem. Soc. **74**, 1591 (1952). — *W. E. Truce* und *C. E. Olson*, ebenda **74**, 4721 (1952).

δ-(p-Toluyl)-valeriansäure: Das für diese und die weiter unten beschriebenen *Friedel-Crafts*-Acylierungen verwendete Toluol wurde durch 2stünd. Rückflußkochen mit 4 Gew.-% $AlCl_3$ und Destillation über die Kolonne gereinigt.

Zur Suspension von 160 g grob gepulv. $AlCl_3$ in 1 l Toluol ließen wir bei 20° unter Rühren innerhalb 2 Stdn. 96 g Adipinsäure-monoäthylesterchlorid in 200 ccm Toluol einfließen. Nach 15 Stdn. Rühren wurde auf 1 kg Eis + 100 ccm konz. Salzsäure gegossen und die abgetrennte Toluolschicht nach Waschen mit Wasser im Vak. vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde mit 60 g Ätzkali in 300 ccm 85%igem Methanol 30 Min. unter Rückfluß gekocht und nach Verdünnen mit Wasser auf ein Volumen von 1 l siedend heiß filtriert und mit 20%iger Salzsäure angesäuert: 77 g Rohsäure vom Schmp. 149 bis 151° (85% d. Th.). Nach Umlösen aus Benzol-Petroläther wurde der Schmp. bei 153,5 bis 154,5° gefunden.

Wolff-Kishner-Reduktion: 100 g der Ketosäure wurden in 500 ccm Diäthylenglykol mit 60 ccm 85%igem Hydrazinhydrat 10 Stdn. auf 135° erhitzt. Nach dem Erkalten versetzten wir mit 120 g Kaliumhydroxyd und erwärmten vorsichtig bis zur vollständigen Lösung. Alsdann wurde die Temperatur innerhalb 3 Stdn. auf 195° gesteigert, wobei Wasser und überschüssiges Hydrazinhydrat abdestillierten. Nach anschließendem 3stünd. Erhitzen auf 220° wurde auf 50° abgekühlt, in 1 l Eiswasser eingegossen und mit Salzsäure ausgefällt. Die *Carbonsäure* wurde nach Waschen und Trocknen aus dem Schwertkolben bei 152 bis 157°/0,6 Torr destilliert: 86 g (92% d. Th.) vom Schmp. 54 bis 56°. Nach Umkristallisieren aus Petroläther Schmp. 60,5 bis 61,0°.

$C_{13}H_{18}O_2$ (206,27). Ber. C 75,70, H 8,80. Gef. C 75,28, H 8,58.

ε-(p-Tolyl)-capronsäure-chlorid: Mit reinem Thionylchlorid bereitet, siedet das Säurechlorid bei 117 bis 123°/0,001 Torr. Ausbeute 95% d. Th.

Methylester: Sdp. 158 bis 159°/11 Torr, farbloses Öl.

$C_{14}H_{20}O_2$ (220,30). Ber. C 76,32, H 9,15. Gef. C 76,19, H 8,77.

ζ-(p-Tolyl)-önanthsäure (IV, $m = 7$).

6-(p-Tolyl)-n-hexanol: 180 g ε-(p-Tolyl)-capronsäure-methylester wurden mit 0,45 Mol Lithium-aluminium-hydrid reduziert: 146 g (93% d. Th.) des flüssigen Alkohols vom Sdp. 137 bis 138°/1 Torr.

6-(p-Tolyl)-n-hexyl-bromid: Die wie S. 527 durchgeführte Reaktion mit Bromwasserstoff ergab 90% d. Th. des bei 125 bis 128°/0,4 Torr destillierenden Bromids.

ζ-(p-Tolyl)-önanthsäure: 173 g p-Tolyl-hexyl-bromid wurden wie oben mit 150 g Kalium-cyanid umgesetzt. Nach der Verseifung des Nitrils mit starker Schwefelsäure wurde die in sehr guter Ausbeute anfallende Carbonsäure durch Destillation gereinigt: Sdp. 160°/0,2 Torr. Aus Petroläther farblose Spieße vom Schmp. 71,0 bis 71,5°.

$C_{14}H_{20}O_2$ (220,30). Ber. C 76,32, H 9,15. Gef. C 76,34, H 9,24.

Das farblose *Säurechlorid* ging bei 135 bis 137°/0,5 Torr über.

Daneben wurde IV, $m = 7$, noch auf einem zweiten Weg bereitet. Die *Friedel-Crafts*-Acylierung von 1 l Toluol mit 0,5 Mol Pimelinsäure-monomethylester-chlorid und 1,2 Mol $AlCl_3$ gab 71% d. Th. an *ε-(p-Toluyl)-*

capronsäure: Sdp. 240 bis 245°/0,001 Torr. Aus Benzol Nadeln vom Schmp. 133,5 bis 134,5°. Die *Wolff-Kishner*-Reduktion lieferte, wie für das niedere Homologe beschrieben, 87% d. Th. *p-Tolyl-önanthsäure.*

η-(p-Tolyl)-caprylsäure (IV, $m = 8$).

η-(p-Tolyl)-γ-oxo-caprylsäure: 75 g 4-(p-Tolyl)-butyl-bromid wurden mit 8,1 g Magnesiumspänen in 170 ccm absol. Äther zur Reaktion gebracht. Unter energischem Rühren und Eiskühlung wurden portionsweise 32 g wasserfreies Cadmiumchlorid eingetragen. Nach 45 Min. Rückflußkochen wurden 100 ccm Äther abdestilliert und nach Zugabe von 150 ccm Benzol der restliche Äther nebst Benzol abgezogen. Nach erneuter Zugabe von 150 ccm reinem Benzol ließen wir in die gerührte Suspension der grauen cadmiumorganischen Verbindung innerhalb 15 Min. 52 g Bernsteinsäure-monoäthylester-chlorid eintropfen und kochten anschließend 1 Std. unter Rückfluß. Nach Hydrolyse mit verd. Schwefelsäure wurde aus der benzol. Phase der bei 154 bis 158°/0,3 Torr übergehende Ketoester isoliert und anschließend alkalisch verseift. In nahezu 80% Ausbeute, bezogen auf das Bromid, fiel die Ketosäure vom Sdp. 185 bis 195°/0,3 Torr an. Aus Petroläther in Nadeln vom Schmp. 85 bis 86°.

Die *Wolff-Kishner-Reduktion*, wie oben beschrieben, führte in 84% Ausbeute zum bei 50 bis 53° schmelzenden Rohprodukt. Nach Umlösen aus Petroläther Schmp. 55,8 bis 56,5°.

$C_{15}H_{22}O_2$ (234,32). Ber. C 76,88, H 9,47. Gef. C 76,40, H 9,49.

η-(p-Tolyl)-caprylsäure-chlorid: Mit Thionylchlorid in 90% Ausbeute; Sdp. 158 bis 163°/0,9 Torr.

Auch hier wurde daneben der Weg über die *p-Toluyl-önanthsäure* beschritten. Die *Friedel-Crafts*-Acylierung mit Korksäure-monomethylester-chlorid vollzog sich mit 75% Ausbeute. Die Ketosäure zeigte Sdp. 218 bis 220°/0,3 Torr und Schmp. 107,5 bis 108,5°. Die *Wolff-Kishner*-Reduktion lieferte in 82% Ausbeute eine mit der oben beschriebenen identische Säure.

ϑ-(p-Tolyl)-pelargonsäure (IV, $m = 9$).

η-(p-Toluyl)-caprylsäure: Die *Friedel-Crafts*-Reaktion mit 111 g Azelainsäure-monomethylester-chlorid und 1 l Toluol gab 67% der Ketosäure: Sdp. 195 bis 203°/0,01 Torr, Schmp. nach Umkristallisieren aus Benzol-Petroläther 97,5 bis 98,5°.

Die bei der Reduktion zu 81% d. Th. erhaltene *p-Tolyl-pelargonsäure* ging bei 188 bis 194°/0,3 Torr als farbloses, kristallin erstarrendes Öl über. Schmp. 64 bis 65° (Petroläther).

$C_{16}H_{24}O_2$ (248,35). Ber. C 77,38, H 9,74. Gef. C 77,85, H 9,84.

ϑ-(p-Tolyl)-pelargonsäure-chlorid: Sdp. 152 bis 154°/0,3 Torr.

ω-(p-Tolyl)-caprinsäure (IV, $m = 10$).

ω-(p-Tolyl)-ε-oxo-caprinsäure: 75 g 4-(p-Tolyl)-butyl-bromid wurden wie oben über die *Grignard*- in die Organocadmiumverbindung übergeführt und mit 63,4 g Adipinsäure-monoäthylester-chlorid umgesetzt; in 80% Ausbeute erhielten wir den bei 183 bis 187°/0,4 Torr übergehenden Ketoester. Die freie Ketosäure nach der alkalischen Verseifung zeigte nach Umlösen aus 70%igem Äthanol Schmp. 87°.

Die *Wolff-Kishner*-Reduktion lieferte in nahezu 80% Ausbeute die *p-Tolyl-caprinsäure*, die bei 155 bis 160°/0,2 Torr überging und nach Umlösen aus Petroläther oder Methanol bei 57,5 bis 58,5° schmolz.

$C_{17}H_{26}O_2$ (262,37). Ber. C 77,81, H 9,99. Gef. C 77,46, H 9,62.

p-Tolyl-caprinsäure-chlorid wurde mit reinstem Thionylchlorid bei 60° mit 96% Ausbeute erhalten; Sdp. 135°/0,001 Torr.

Auch der Weg über die *ϑ-(p-Toluyl)-pelargonsäure* erwies sich als bequem[20]. Der Umsatz des Toluols mit 0,50 Mol Sebacinsäure-monomethylester-chlorid ergab 74% d. Th. an roher Ketosäure, die bei 195 bis 199°/0,01 Torr überging und Schmp. 89 bis 92° aufwies. Nach Umkristallisieren aus Petroläther Schmp. 95,7 bis 96,5°.

$C_{17}H_{24}O_3$ (276,36). Ber. C 73,87, H 8,76. Gef. C 73,43, H 8,65.

Die *Wolff-Kishner*-Reduktion führte in guter Ausbeute zur *p-Tolyl-caprinsäure*. Mit 76% Ausbeute erwies sich die *Clemmensen*-Reduktion der Ketosäure als unterlegen; zudem lieferte sie ein weniger reines Produkt.

ω-(p-Tolyl)-undecansäure (IV, $m = 11$).

ω-(p-Tolyl)-caprinsäure-äthylester: Sdp. 162 bis 163°/0,3 Torr.

10-(p-Tolyl)-n-decanol: Mit $LiAlH_4$ in 90% Ausbeute; Sdp. 165 bis 175°/0,3 Torr; Schmp. 31 bis 32°.

10-(p-Tolyl)-n-decyl-bromid: Wie oben mit Bromwasserstoffsäure und Schwefelsäure bereitet, ging das Bromid bei 183 bis 189°/0,3 Torr über; Ausbeute 88%.

p-Tolyl-undecansäure: 100 g Tolyl-decyl-bromid wurden mit 45 g Kaliumcyanid zur Reaktion gebracht und mit starker Schwefelsäure hydrolysiert. Die bei 163 bis 164°/0,01 Torr übergehende Rohsäure schmolz nach Umlösen aus Petroläther bei 76,0 bis 76,5°.

$C_{18}H_{28}O_2$ (276,40). Ber. C 78,21, H 10,21. Gef. C 78,45, H 10,35.

p-Tolyl-undecansäure-chlorid: Sdp. 183 bis 186°/0,3 Torr.

14-(p-Tolyl)-n-tetradecansäure (p-Tolyl-myristinsäure, IV, $m = 14$).

14-(p-Tolyl)-10-oxo-tetradecansäure: 45 g 4-(p-Tolyl)-butyl-bromid wurden mit 4,7 g Magnesium grignardiert, wie S. 529 in die Cadmiumverbindung übergeführt und mit 46 g Sebacinsäure-monoäthylester-chlorid in Benzol umgesetzt. Ausbeute an Ketosäure 79% d. Th.; Schmp. 127° nach Umlösen aus 70% Alkohol.

14-(p-Tolyl)-n-tetradecansäure: Die *Wolff-Kishner*-Reduktion vollzog sich mit 80% Ausbeute; Schmp. 67,5 bis 68,5° (Petroläther).

Methylester: Sdp. 172 bis 177°/0,3 Torr; Schmp. 30 bis 31°.

$C_{22}H_{36}O_2$ (332,51). Ber. C 79,46, H 10,91. Gef. C 78,81, H 10,60.

Säurechlorid: 41 g Carbonsäure wurden mit 27 g Phosphorpentachlorid in 100 ccm absol. Methylenchlorid bei mäßiger Wärme zur Reaktion gebracht. Anschließend wurden Solvens und Phosphoroxychlorid im Wasserstrahlvak.

[20] Aus der Dissertation *W. Rapp*, Universität München (1953).

bis zu einer Badtemp. von 100° abgezogen; das Säurechlorid nahmen wir ohne weitere Reinigung in Schwefelkohlenstoff auf.

16-(p-Tolyl)-n-hexadecansäure (p-Tolyl-palmitinsäure, IV, $m = 16$).

15-(p-Toluyl)-pentadecansäure: 100 g Tetradecan-dicarbonsäure-monomethylester (Thapsia-halbester) wurden mit 70 g Phosphorpentachlorid in Methylenchlorid in das Säurechlorid übergeführt, das nach Entfernung des Phosphoroxychlorids im Vak. in Toluol aufgenommen und in die *Friedel-Crafts*-Reaktion mit 120 g $AlCl_3$ eingesetzt wurde: 114 g rohe, noch mit Thapsiasäure verunreinigte Ketosäure.

Die *Wolff-Kishner*-Reduktion erbrachte aus 100 g roher Ketosäure nach Veresterung des Rohproduktes mit Methanol 60 g *p-Tolyl-palmitinsäure-methylester* (57% d. Th., bezogen auf Thapsia-halbester über beide Stufen) mit Schmp. 37 bis 38°; ein Vorlauf enthielt Thapsiasäure-dimethylester. Die alkalische Verseifung des Hauptproduktes ergab die Carbonsäure, die aus Petroläther in glänzenden Blättchen vom Schmp. 70 bis 71° kristallisierte.

$C_{23}H_{38}O_2$ (346,53). Ber. C 79,72, H 11,05. Gef. C 79,70, H 10,95.

Die Umwandlung in das *Säurechlorid* wurde wie bei IV, $m = 14$, vorgenommen.

Intramolekulare Acylierung bei hoher Verdünnung

Der früher gegebenen Beschreibung der Apparatur und der Reaktionsführung[2] ist nichts hinzuzufügen. Auch nach jahrelangem Betrieb der Cyclisierungsapparaturen mit ihren großen Mengen siedenden Schwefelkohlenstoffs haben wir keinerlei Unfälle zu verzeichnen. Die Daten der Tabelle 5 ergänzen die der Tabelle 2 und geben Quantitäten und Reaktionszeiten der Acylierungsversuche wieder.

Tabelle 5. Cyclisierung der ω-(p-Tolyl)-fettsäure-chloride in hoher Verdünnung

Säurechlorid von		In Liter CS_2	Zugetropft zu $AlCl_3$ in g	In Liter CS_2	Innerhalb Stdn.	Ketonrohausbeute in %
IV, $m =$	mMol					
5	124	1	150	1,5	20	70
6	214	3	150	4	100	69
6	258	2	150	4	50	78
7	109	2	150	4	50	6
7	273	3	250	3	60	7
8	147	3	4 × 100	4	120	9
8	182	2,5	200	4	80	10
8	258	2	300	4	60	4
9	165	3	150	4	60	20
9	135	3	100	4	50	17
10[20]	109	2	200	4	120	35
10	161	3	150	4	100	26
11	143	3	150	4	60	28
14	129	3	150	4	100	31
16	138	2	200	4	50	29

Die 1,2-(4'-Methyl-benzo)-cyclen-(1)-one-(3) (V) und ihre Derivate

6-Methyl-indanon-(1) (V, $n = 5$).

Das Keton wurde bereits aus p-Methyl-hydrozimtsäure mit konz. Schwefelsäure bereitet[7]. Bei der Reaktion des Säurechlorids mit Aluminiumchlorid in Schwefelkohlenstoff erhielten wir 80% d. Th. an dem bei 124 bis 126°/11 Torr übergehenden Keton. Nach Umlösen aus Petroläther Schmp. 64 bis 65° (63° [7]).

Semicarbazon: Schmp. 228 bis 230° u. Zers. (aus n-Butanol).

Oxim: Das Keton wurde in 80%igem Äthanol mit Hydroxylaminchlorhydrat und Natriumhydrogencarbonat auf dem Wasserbad erhitzt. Nach Umkristallisieren aus 90% Methanol wurde der Schmp. bei 161 bis 162° gefunden.

Zur Bereitung des *2,4-Dinitrophenyl-hydrazons* bedienten wir uns hier und im folgenden des alkohol.-schwefelsauren Reagens[21]. Die feinen violettroten Nadeln schieden sich momentan aus und wurden aus der Lösung in Nitrobenzol durch vorsichtigen Zusatz von Petroläther ausgefällt. Bei raschem Erhitzen Zersp. 296 bis 297°.

$C_{16}H_{14}O_4N_4$ (326,30). Ber. C 58,88, H 4,33. Gef. C 59,28, H 4,49.

7-Methyl-tetralon-(1) (V, $n = 6$).

Die Säure IV, $m = 4$, wurde mit warmer Schwefelsäure cyclisiert[8] und das Keton über das Semicarbazon gereinigt. Sdp. 138 bis 142°/12 Torr; Schmp. 32,5 bis 33,5°.

Semicarbazon: Aus Propanol Nadeln vom Schmp. 224 bis 225°.

Oxim: Farblose Nadeln aus Petroläther; Schmp. 101,3 bis 102°.

2,4-Dinitrophenyl-hydrazon: Dunkelrote Blättchen, die nach Umlösen aus Benzol bei 279° u. Zers. schmelzen. Schwer löslich in Cyclohexan und Methanol.

$C_{17}H_{16}O_4N_4$ (340,32). Ber. C 59,98, H 4,74. Gef. C 60,42, H 5,30.

1,2-(4'-Methyl-benzo)-cycloheptenon-(3) (V, $n = 7$).

Das flüssige *Keton* ging bei 114 bis 116°/0,2 Torr bzw. 145 bis 146°/12 Torr über und wurde durch Zerlegung des reinen Semicarbazons mit verd. Schwefelsäure gereinigt.

$C_{12}H_{14}O$ (174,23). Ber. C 82,72, H 8,10. Gef. C 82,33, H 8,21.

Semicarbazon: Aus Essigester farblose Kristalle vom Schmp. 201 bis 202°.

$C_{13}H_{17}ON_3$ (231,29). Ber. C 67,50, H 7,41. Gef. C 67,86, H 7,38.

Oxim: Aus 90% Methanol kristallisieren Nadeln vom Schmp. 149,5 bis 150,5°.

2,4-Dinitrophenyl-hydrazon: Leuchtend rote Nadeln, die nach Umlösen aus Benzol-Methanol bei 220 bis 221° schmelzen.

$C_{18}H_{18}O_4N_4$ (354,36). Ber. C 61,01, H 5,12. Gef. C 60,89, H 4,86.

[21] *R. L. Shriner, R. C. Fuson* und *D. Y. Curtin*, The Systematic Identification of Organic Compounds, 4. Aufl., S. 219. New York: J. Wiley. 1956.

1,2-(4'-Methyl-benzo)-cyclooctenon-(3) (V, $n = 8$).

Das Keton wurde von den hochmolekularen Nebenprodukten der Cyclisierung durch Aufnehmen in siedendem Benzol befreit. Das flüssige *Keton* zeigte Sdp. 122 bis 124°/0,6 Torr. Ein über das Semicarbazon gereinigtes Präparat wurde analysiert.

$C_{13}H_{16}O$ (188,26). Ber. C 82,93, H 8,57. Gef. C 82,68, H 8,62.

Semicarbazon: Schmp. 182,5 bis 183,5° (aus 85%igem Methanol).

$C_{14}H_{19}ON_3$ (245,31). Ber. C 68,55, H 7,81. Gef. C 68,97, H 7,93.

Oxime: 21 g Keton wurden in 100 ccm Äthanol und 20 ccm Wasser mit je 30 g Hydroxylamin-chlorhydrat und 30 g Natriumhydrogencarbonat 1 Std. rückflußgekocht. Nach 12 Stdn. Stehen wurde mit 150 ccm Eiswasser versetzt und abgesaugt: 22,7 g farblose Nadeln vom Schmp. 106 bis 113°.

Aus Ligroin (60 bis 100°) kristallisierte beim Erkalten das schwerer lösliche Isomere, das nach 5maligem Umlösen in Nadeln vom Schmp. 136 bis 137° anfiel.

Nach Befreien der Mutterlaugen vom Solvens wurde das leichter lösliche Isomere durch fraktionierte Kristallisation aus Petroläther (50 bis 65°) gewonnen. Strahlig angeordnete Nadeln vom Schmp. 101 bis 102°.

$C_{13}H_{17}ON$ (203,28). Ber. C 76,80, H 8,43. Gef. C 77,00, H 8,20.

2,4-Dinitrophenyl-hydrazon: Aus Äthanol leuchtend gelbe Spieße vom Schmp. 128,8 bis 129,8°.

$C_{19}H_{20}O_4N_4$ (368,38). Ber. C 61,95, H 5,47. Gef. C 61,91, H 5,32.

Beckmann-Umlagerung der isomeren Oxime: Das bei 101 bis 102° schmelzende Isomere ist das *syn*-Oxim. Beim Umsatz mit Benzolsulfochlorid in kaltem Pyridin erhielt man das *syn-Oxim-benzolsulfonat*, das durch Umfällen aus Benzol-Petroläther in der Kälte gereinigt wurde.

$C_{19}H_{21}O_3NS$ (343,44). Ber. C 66,44, H 6,16. Gef. C 66,48, H 5,96.

In siedendem Benzol kommt es zur Stereoisomerisierung und sofortiger Umlagerung des *anti-Oxim-benzolsulfonats*. Das dabei entstehende, bei 214 bis 215° schmelzende Isoxim wurde auch aus dem *anti*-Oxim (14,8 g) vom Schmp. 136 bis 137° unmittelbar bei der Reaktion mit Benzolsulfochlorid in eiskaltem Pyridin erhalten (Ausbeute 12,7 g). Das *Isoxim*, das Ergebnis der Arylwanderung, kristallisierte in rhombischen Tafeln. Die Hydrolyse des Isoxims in starker Schwefelsäure führte zur *ε-(4-Methyl-2-amino-phenyl)-capronsäure* mit Schmp. 116°.

$C_{13}H_{19}O_2N$ (221,29). Ber. C 70,56, H 8,66. Gef. C 70,90, H 8,25.

1,2-(4'-Methyl-benzo)-cyclononenon-(3) (V, $n = 9$).

Das über das Semicarbazon gereinigte flüssige *Keton* wurde nach mehrfacher Destillation bei 132 bis 136°/0,3 Torr aus dem Mikrokölbchen analysiert.

$C_{14}H_{18}O$ (202,28). Ber. C 83,13, H 8,97. Gef. C 83,66, H 8,96.

Das *Semicarbazon* kristallisierte aus Cyclohexan in feinen Nadeln vom Schmp. 194 bis 195°.

$C_{15}H_{21}ON_3$ (259,34). Ber. C 69,45, H 8,16. Gef. C 69,76, H 7,96.

Oxim: Aus Petroläther (50 bis 60°) Rhomben vom Schmp. 143,5 bis 144,5°. Zum vollständigen Umsatz bedurfte es mehrstünd. Kochens des Ketons in Alkohol.

$C_{14}H_{19}ON$ (217,30). Ber. C 77,38, H 8,82. Gef. C 77,47, H 8,65.

2,4-Dinitrophenyl-hydrazon: Aus Methanol gelbe Kristalldrusen vom Schmp. 161,5 bis 162°. Die Farbe ist wie die des Derivats von V, $n = 8$, ununterscheidbar von der des Cyclohexanon-2,4-dinitrophenyl-hydrazons.

$C_{20}H_{22}O_4N_4$ (382,40). Ber. C 62,82, H 5,80. Gef. C 62,87, H 5,86.

Beckmann-Umlagerung des Oxims: 500 mg wurden in 10 ccm reinem Pyridin bei 0° langsam mit 0,45 ccm Benzolsulfochlorid versetzt. Nach 5 Stdn. bei 18° wurde in 50 ccm Benzol aufgenommen, mit etwas Eiswasser 30 Min. stehengelassen und alsdann mit starker Salzsäure ausgezogen. Bei der Entfernung des Pyridins schied sich das in Benzol schwer lösliche Isoxim bereits aus. Es wurde abgesaugt und aus siedendem Benzol umkristallisiert: 0,40 g derbe Nadeln vom Schmp. 239 bis 240°. Zur Analyse wurde das *Isoxim* VI noch einmal bei 180°/0,001 Torr sublimiert.

$C_{14}H_{19}ON$ (217,30). Ber. C 77,38, H 8,82. Gef. C 77,22, H 8,64.

Überführung des Isoxims VI in ζ-(p-Tolyl)-önanthsäure: 0,25 g Isoxim wurden mit 2 ccm 70%iger Schwefelsäure 5 Stdn. im Ölbad auf 140° erhitzt. Nach dem Erkalten wurde mit verd. Natronlauge und dann mit Natriumhydrogencarbonat abgestumpft, wobei sich Flocken abschieden mit Rohschmp. 97 bis 103°. Aus Benzol-Petroläther kristallisierte die *ζ-(4-Methyl-2-amino-phenyl)-önanthsäure* in feinen Drusen vom Schmp. 105,7 bis 106,5°.

$C_{14}H_{21}O_2N$ (235,32). Ber. C 71,45, H 8,99. Gef. C 71,31, H 8,70.

0,2 g Aminosäure wurden in 10 ccm 2 n H_2SO_4 mit 70 mg Natriumnitrit bei 5° diazotiert. Nach 5 Min. wurde etwas Harnstoff, alsdann 20 ccm eiskalte, wäßr. unterphosphorige Säure zugegeben. Nach 12 Stdn. im Kühlschrank zogen wir den abgeschiedenen Niederschlag mit heißer verd. Sodalösung aus und säuerten mit Salzsäure an. Die abgesaugte Fällung kristallisierte aus tiefsied. Petroläther in Drusen vom Schmp. 68 bis 70°. Die Mischung mit dem authent. Präparat von *p-Tolyl-önanthsäure* (S. 528) zeigte keine Depression.

Synthese der ζ-(4-Methyl-3-amino-phenyl)-önanthsäure:

5 g *ε-(p-Toluyl)-capronsäure* (S. 528/529) wurden in 25 ccm konz. Schwefelsäure gelöst und bei — 15° tropfenweise unter Rühren mit der Mischung von je 2 ccm Salpetersäure, d = 1,5, und konz. Schwefelsäure (Zusatz von 50 mg Harnstoff) versetzt. Unter weiterem Rühren ließ man innerhalb 15 Min. die Temperatur auf — 2° steigen und goß die gelbe Lösung auf Eis. Die Ausbeute an der farblosen, lufttrockenen Carbonsäure betrug über 90% d. Th.; aus Benzol-Petroläther kristallisierte die *ε-(4-Methyl-3-nitro-benzoyl)-capronsäure* in Drusen vom Schmp. 115,6 bis 116,3°.

$C_{14}H_{17}O_5N$ (279,29). Ber. C 60,21, H 6,13. Gef. C 60,43, H 5,97.

Die Nitro-ketosäure nahm beim Schütteln in Methanol mit Platinoxyd unter Wasserstoffatmosphäre innerhalb von 2 Stdn. die für die Reduktion der Nitrogruppe berechnete Menge auf. Die Hydrierung wurde unterbrochen; nach dem Vertreiben des Solvens wurde die *Aminosäure* in Natriumhydrogencarbonat-Lösung aufgenommen und mit verd. Essigsäure wieder ausgefällt.

1,0 g der *ε-(4-Methyl-3-amino-benzoyl)-capronsäure* wurde in 15 ccm Diglykol und 3 ccm 80%igem Hydrazinhydrat mit 1 g Ätzkali der *Wolff-Kishner*-Reduktion unterworfen. Bei pH 4,5 schieden sich nach 10 Stdn. im Kühlschrank Kristalle aus. Die in 70% Rohausbeute erhaltene *ζ-(4-Methyl-3-amino-phenyl)-önanthsäure* wurde nach Umlösen aus Cyclohexan in Nadeln vom Schmp. 102,5 bis 103,5° erhalten.

$C_{14}H_{21}O_2N$ (235,32). Ber. C 71,45, H 8,99. Gef. C 71,32, H 9,09.

Das *Acetyl-Derivat* kristallisierte aus Benzol in Nadeln vom Schmp. 136 bis 137°.

$C_{16}H_{23}O_3N$ (277,35). Ber. C 69,28, H 8,36. Gef. C 69,30, H 8,25.

Die Schmp.-Depression mit der bei der Hydrolyse des Isoxims VI isolierten Aminosäure (S. 534) zeigte die Verschiedenheit von vorstehendem Isomeren. Für das Produkt aus dem Isoxim ergab sich per exclusionem die oben angenommene Konstitution einer *ζ-(4-Methyl-2-amino-phenyl)-önanthsäure* und damit für das Ringketon aus IV, $m = 7$, die Struktur V, $n = 9$.

Die 1,2,3-(4'-Methyl-benzo)-cyclen-(1)-one-(4) (VII) und ihre Derivate

1,2,3-(4'-Methyl-benzo)-cyclododecenon-(4) (VII, $n = 12$).

Das bei der Cyclisierung von IV, $m = 9$ anfallende Rohprodukt ging bei 151 bis 152°/0,5 Torr über und erstarrte zu einem Kristallkuchen vom Schmp. 45 bis 50°. Das Semicarbazon erwies sich zur Reinigung geeignet; Schmp. des reinen *Ketons* bei 56 bis 57°.

$C_{16}H_{22}O$ (230,34). Ber. C 83,43, H 9,63. Gef. C 83,26, H 9,22.

Semicarbazon: Aus n-Propanol rhombische Prismen vom Schmp. 209 bis 210°.

$C_{17}H_{25}ON_3$ (287,39). Ber. C 71,04, H 8,76. Gef. C 71,15, H 8,59.

Oxim: Aus Petroläther farblose Tafeln vom Schmp. 131 bis 132°. Es handelt sich offensichtlich um ein *syn*-Oxim. Die Reaktion mit Benzolsulfochlorid in Pyridin führte nämlich zu einem stabilen *syn-Oxim-benzolsulfonat*, das keine Tendenz zur *Beckmann*-Umlagerung aufwies. Nach Umlösen aus Petroläther Schmp. 96 bis 97°.

$C_{22}H_{27}O_3NS$ (385,52). Ber. C 68,54, H 7,07. Gef. C 68,85, H 6,84.

2,4-Dinitrophenyl-hydrazone: Das in 80%igem Alkohol mit dem schwefelsauren Reagens[21] innerhalb von 12 Stdn. ölig abgeschiedene Hydrazon wurde mehrfach mit Methanol ausgekocht. Aus den Extrakten kristallisierten beim Erkalten lachsrote, verfilzte Nadeln, die nach wiederholtem Umlösen Schmp. 143 bis 144° zeigten.

$C_{22}H_{26}O_4N_4$ (410,46). Ber. C 64,37, H 6,38. Gef. C 64,68, H 5,97.

Der in Methanol unlösliche Rückstand kristallisierte nach einigem Stehen und wurde aus Petroläther (60 bis 80°) mehrfach umgelöst zu gelben Nadeln vom Schmp. 168 bis 169° u. Zers.

Gef. C 64,43, H 6,49.

Die Erniedrigung des Mischschmp. der beiden Isomeren auf 134 bis 139° zeigt, daß es sich nicht um Polymorphie handeln kann.

Oxydation zur 4-Methyl-isophthalsäure: 0,25 g Keton wurden mit 10 ccm 20%iger Salpetersäure 6 Stdn. rückflußgekocht. Nach Abziehen der Salpetersäure im Vak. wurde der Rückstand in 10 ccm Methanol aufgenommen und bis zur bleibenden Gelbfärbung mit äther. Diazomethanlösung behandelt. Der Methylester erstarrte nach der Destillation aus dem Mikrokölbchen kristallin und wurde auf Ton abgepreßt: 86 mg (38% d. Th.) vom Schmp. 74 bis 76°; nach Umkristallisation aus 70% Methanol farblose Nadeln vom Schmp. 76 bis 77°. Wie die Mischprobe ergab, handelte es sich um *4-Methyl-isophthalsäure-dimethylester* (Schmp. 80°[22]) und nicht um den 2-Methyl-terephthalsäure-dimethylester (Schmp. 73 bis 74°[22]).

$C_{11}H_{12}O_4$ (208,21). Ber. C 63,45, H 5,81. Gef. C 63,71, H 5,73.

Die Vergleichspräparate wurden aus 2,4- bzw. 2,5-Dimethyl-acetophenon bereitet [10, 22].

1,2,3-(4'-Methyl-benzo)-cyclotridecenon-(4) (VII, $n = 13$).

Das flüssige *Keton* ging bei 159 bis 161°/0,4 Torr über und war nach zweimaliger Destillation analysenrein.

$C_{17}H_{24}O$ (244,36). Ber. C 83,55, H 9,90.
Gef. C 83,24, 83,93, H 9,48, 9,83.

Semicarbazon: Aus Propanol farblose Kristalle vom Schmp. 212 bis 212,5°.

$C_{18}H_{27}ON_3$ (301,41). Ber. C 71,72, H 9,03. Gef. C 72,00, H 9,39.

Oxim: Aus Cyclohexan kristallisierten rhombische Tafeln vom Schmp. 121 bis 122°.

$C_{17}H_{25}ON$ (259,38). Ber. C 78,71, H 9,71. Gef. C 78,70, H 9,77.

2,4-Dinitrophenyl-hydrazone: Aus der alkohol.-salzsauren Reagenslösung schieden sich auf Zugabe des Ketons hin rote Öltropfen ab. Diese wurden nach Dekantieren mit Methanol ausgekocht, wobei ein Teil in Lösung ging. Nach einigem Stehen kristallisierten aus der eingeengten Methanollösung derbe, orangegelbe Tafeln, die nach mehrfachem Umlösen bei 135,5 bis 136,5° schmolzen.

$C_{23}H_{28}O_4N_4$ (424,49). Ber. C 65,08, H 6,65, N 13,20.
Gef. C 65,12, H 6,75, N 13,40.

Der in Methanol unlösliche Anteil kam aus wenig Benzol in roten Spießen vom Schmp. 130,5 bis 131,5°.

Gef. C 65,13, H 6,71.

Die Mischung der isomeren Hydrazone zeigte Schmp. 125 bis 130°.

2,4,6-Trinitrophenyl-hydrazon[20]: Aus Methanol orangefarbene Nadeln vom Schmp. 148,5 bis 149°. Das Absorptionsmaximum der Hydrazonbande wurde bei 366 mμ mit $\varepsilon = 19700$ gefunden.

$C_{23}H_{27}O_6N_5$ (469,49). Ber. C 58,84, H 5,80, N 14,92.
Gef. C 59,06, H 5,92, N 15,07.

Überführung in ω-(4-Methyl-3-amino-phenyl)-caprinsäure (X): Die Behandlung von 0,50 g Oxim mit 0,45 ccm Benzolsulfochlorid in 10 ccm

[22] *W. H. Bentley* und *W. H. Perkin*, J. Chem. Soc. London **71**, 157 (1897).

Pyridin ergab bei Aufarbeitung wie S. 534 0,44 g *Isoxim*, das nach Umlösen aus wenig Benzol bei 176 bis 177° schmolz.

$C_{17}H_{23}ON$ (259,38). Ber. C 78,71, H 9,71. Gef. C 78,99, H 9,88.

Das Isoxim IX wurde mit 2 ccm 70%iger Schwefelsäure bei 140° hydrolysiert. Nach Abstumpfen mit Alkali kristallisierte die Aminosäure in Nadeln, die aus Benzol-Petroläther umgelöst wurden und bei 99 bis 100° schmolzen.

$C_{17}H_{27}O_2N$ (277,40). Ber. C 73,60, H 9,81. Gef. C 73,57, H 10,00.

Synthese der ω-(4-Methyl-3-amino-phenyl)-caprinsäure (X):

5 g reine ω-(p-Toluyl)-pelargonsäure (S. 530) wurde, wie S. 534 beschrieben, bei — 12° mit Nitriersäure umgesetzt. Die in guter Ausbeute erhaltene *m-Nitro-p-toluyl-pelargonsäure* schmolz nach Umlösen aus Benzol-Petroläther bei 80,3 bis 80,8°.

$C_{17}H_{23}O_5N$ (321,36). Ber. C 63,53, H 7,21. Gef. C 63,40, H 7,35.

Die Nitro-ketosäure nahm bei der katalytischen Hydrierung mit Platinoxyd in Methanol die berechnete Menge Wasserstoff auf und lieferte nahezu quantitativ die *ω-(3-Amino-4-methyl-benzoyl)-pelargonsäure* vom Schmp. 93,5 bis 94,8° (aus Benzol-Petroläther). Diese ergab bei der *Wolff-Kishner*-Reduktion (S. 535) in 70% Ausbeute die *ω-(4-Methyl-3-amino-phenyl)-caprinsäure*, die aus Benzol-Petroläther in farblosen Nadeln vom Schmp. 99 bis 100° kristallisierte. Die Mischung mit dem Abbauprodukt des Ketons VII, $n = 13$, zeigte keine Schmp.-Depression.

$C_{17}H_{27}O_2N$ (277,40). Ber. C 73,60, H 9,81. Gef. C 73,89, H 9,79.

1,2,3-(4'-Methyl-benzo)-cyclotetradecenon-(4) (VII, $n = 14$).

Das aus dem Säurechlorid von IV, $m = 11$, erhaltene Keton ging bei 178 bis 180°/0,4 Torr über. Auch nach Reinigung über das Semicarbazon blieb das *Keton* flüssig.

$C_{18}H_{26}O$ (258,39). Ber. C 83,67, H 10,14. Gef. C 83,68, H 10,03.

Semicarbazon: Aus Cyclohexan-Petroläther bei 165 bis 166° schmelzende Nadeln.

$C_{19}H_{29}ON_3$ (315,44). Ber. C 72,34, H 9,27. Gef. C 72,50, H 9,18.

Das *Oxim* wurde in ätzalkalischer, methanol. Lösung bereitet. Aus Benzol-Petroläther Blättchen vom Schmp. 142,5 bis 143,5°. Der wesentlich tiefere Rohschmp. deutete auf die Anwesenheit eines zweiten Isomeren.

$C_{18}H_{27}ON$ (273,40). Ber. C 79,07, H 9,95. Gef. C 79,51, H 10,09.

2,4-Dinitrophenyl-hydrazone: Das ölige Rohhydrazon wurde wie oben mit Methanol ausgekocht, aus dem sich beim Erkalten leuchtend lachsrote, glänzende Blättchen abschieden. Schmp. 152 bis 153°.

$C_{24}H_{30}O_4N_4$ (438,51). Ber. C 65,73, H 6,90. Gef. C 66,31, H 7,22.

Der Rückstand der Methanolextraktion kristallisierte nach einigem Stehen durch und wurde aus Benzol-Methanol umgelöst: Bei 143,5 bis 144,5° schmelzende Polyeder, deren gelbe Farbe dem „unkonjugierten" 2,4-Dinitrophenyl-hydrazon entspricht.

Gef. C 65,77, H 7,12.

Die Mischung der Isomeren schmolz bei 119 bis 126°.

1,2,3-(4'-Methyl-benzo)-cycloheptadecenon-(4) (VII, $n = 17$).

Das *Keton* fiel als viskose Flüssigkeit vom Sdp. 134°/0,001 Torr an, die über das kristalline Semicarbazon gereinigt wurde.

$C_{21}H_{32}O$ (300,47). Ber. C 83,93, H 10,74. Gef. C 83,46, H 10,63.

Semicarbazon: Zum vollständigen Umsatz bedurfte es 20stünd. Rückflußkochens in Natriumacetat enthaltendem Äthanol. Aus Cyclohexan Kristalle vom Schmp. 180,5 bis 181°.

$C_{22}H_{35}ON_3$ (357,52). Ber. C 73,90, H 9,86. Gef. C 74,00, H 9,87.

Ein kristallisiertes *Oxim* konnte nicht erhalten werden.

2,4-Dinitrophenyl-hydrazone: Der Umsatz mit dem Reagens erfolgte durch mehrstünd. Erwärmen auf dem Wasserbad. Das rohe ölige Hydrazon wurde mit Äthanol aufgekocht; nach 14 Stdn. hatten sich neben Öltropfen gelbe Nadeln abgeschieden, die zusammen mit dem Solvens dekantiert wurden. Nach Umlösen aus Äthanol verfilzte Nadeln vom Schmp. 110 bis 111°.

$C_{27}H_{36}O_4N_4$ (480,59). Ber. C 67,48, H 7,55. Gef. C 67,20, H 7,34.

Die öligen, in Äthanol schwer oder nicht löslichen Hydrazonanteile wurden in Petroläther (40 bis 60°) an einer Aluminiumoxydsäule aufgezogen und mit dem gleichen Solvens entwickelt, wobei sich deutlich zwei Zonen schieden. Die obere, braungelbe Zone wurde mit Alkohol eluiert. Nach mehrtägigem Stehen orangefarbene Platten, die nach Umlösen bei 96 bis 97° schmolzen.

Gef. C 67,33, H 7,73.

Aus der an Aluminiumoxyd rascher wandernden, gelben Zone wurden nach Eluieren mit Methanol hellrote Spieße vom Schmp. 90,5 bis 91° erhalten.

Gef. C 67,50, H 7,55.

Das überraschende Auftreten eines überzähligen Isomeren fand in den Mischschmelzpunkten seine Klärung. Das bei 91° schmelzende, hellrote Hydrazon zeigte in der Mischung mit dem gelben Isomeren 111° dessen Schmp.; es muß somit Polymorphie vorliegen mit der höherschmelzenden als der stabilen Form. Die UV-Absorption der alkohol. Lösungen war identisch; die unterschiedlichen Farben der Kristalle lehren, mit welcher Vorsicht dieses Kriterium ausgewertet werden muß. Das bei 96 bis 97° schmelzende Isomere gab mit den polymorphen Formen des geometrischen Isomeren kräftige Schmp.-Depressionen.

1,2,3-(4'-Methyl-benzo)-cyclononadecenon-(4) (VII, $n = 19$).

Zur Entfernung einer Verunreinigung aus dem bei 208 bis 212°/0,8 Torr übergehenden Rohketon bedurfte es des Digerierens mit äthanol. Kalilauge. Nach Aufarbeitung mit Benzol-Wasser destillierte das *Keton* aus dem kleinen *Claisen*-Kolben konstant.

$C_{23}H_{36}O$ (328,52). Ber. C 84,09, H 11,04. Gef. C 84,56, H 10,90.

Der Umsatz mit Semicarbazid und Hydroxylamin gelang nicht.

2,4-Dinitrophenyl-hydrazon: Das in der Siedehitze dargestellte Carbonylderivat wurde in Petroläther (60 bis 80°) an Aluminiumoxyd aufgezogen und mit Benzol-Petroläther 1 : 5 entwickelt. Aus der rascher wandernden gelben Zone konnte kein kristallines Produkt erhalten werden. Eine obere,

braune Zone wurde mit Benzol eluiert. Nach Einengen und vorsichtigem Zusatz von Petroläther (30 bis 50°) kristallisierten glänzende, hellrote Blättchen vom Schmp. 115,5 bis 116°.

$C_{29}H_{40}O_4N_4$ (508,64). Ber. C 68,48, H 7,77. Gef. C 68,86, H 8,04.

Cyclisierung der η-(p-Tolyl)-caprylsäure (IV, $m = 8$)

1. Versuch mit Eintropfgeschwindigkeit 1,2 mMol/Std.

Die mit 147 mMol Säurechlorid durchgeführte intramolekulare Acylierung gab bei 142 bis 144°/0,4 Torr 2,7 g Rohketon, das nach mehrstünd. Stehen kristallin erstarrte und auf Ton abgepreßt wurde: Schmp. 49 bis 53°. Ein über das Semicarbazon gereinigtes Präparat schmolz nach Tieftemperaturkristallisation aus Petroläther (30 bis 40°) bei 60,5 bis 61°. Möglicherweise liegt das *Keton der Formel XII* vor.

$C_{15}H_{20}O$ (216,31). Ber. C 83,28, H 9,32. Gef. C 83,20, H 9,35.

Das *Semicarbazon* zeigte nach Umkristallisieren aus Propanol Schmp. 203 bis 203,5°. Das Absorptionsspektrum mit Maximum bei 260 mμ sprach für eine mäßige Mesomeriehinderung, die etwa dem Semicarbazon von V, $n = 7$, ähnlich ist.

$C_{16}H_{23}ON_3$ (273,36). Ber. C 70,30, H 8,48. Gef. C 70,95, H 8,71.

Oxim: Aus Petroläther rautenförmige Kristalle vom Schmp. 137 bis 138°.

2,4-Dinitrophenyl-hydrazone: Das nach 12 Stdn. Stehen abgeschiedene rote Rohkristallisat löste sich in heißem Petroläther (60 bis 80°) nach Zusatz von etwas Benzol. Beim Erkalten scharlachrote Spieße vom Schmp. 151 bis 152°. Auch dieses Derivat entspricht mit Absorptionsmaximum bei 369 mμ und $\varepsilon = 23900$ dem Spektrum des Derivats von V, $n = 7$.

$C_{21}H_{24}O_4N_4$ (396,43). Ber. C 63,62, H 6,10. Gef. C 64,33, H 5,99.

Der Mutterlaugenrückstand wurde mit siedendem Petroläther (30 bis 40°) digeriert und abfiltriert. Beim Stehen im Kühlschrank orangefarbene Nadeln, die nach chromatographischer Reinigung an Aluminiumoxyd und Umlösen bei 143,5 bis 144,5° schmelzen. Das Absorptionsmaximum bei 362 mμ mit $\varepsilon = 24600$ weist auf eine stärkere sterische Mesomeriehinderung hin.

Gef. C 63,26, H 6,01.

Oxydation: 0,2 g Keton wurden mit überschüssiger wäßr. Kaliumpermanganatlösung 20 Stdn. rückflußgekocht. Nach Entfärbung mit Schwefeldioxyd wurde 12 Stdn. mit Äther perforiert und nach dem Einengen der Ätherlösung mit Diazomethan verestert. Aus dem Mikrokölbchen wurde eine bescheidene Menge eines kristallin erstarrenden Esters übergetrieben. Der bei 101 bis 125° liegende Schmp. stieg nach Umlösen aus wenig Methanol auf 142 bis 143°. Ein aus Mesitylen durch Oxydation und Veresterung bereitetes Präparat von *Benzol-1,3,5-tricarbonsäure-trimethylester* schmolz bei 143° und gab in der Mischung keine Depression.

Beckmann-Umlagerung des Oxims: 0,25 g Oxim wurden wie S. 534 mit Benzolsulfochlorid in kaltem Pyridin in das Isoxim übergeführt, das aus Cyclohexan in feinen Nadeln vom Schmp. 183 bis 184° kristallisierte.

$C_{15}H_{21}ON$ (231,33). Ber. C 77,88, H 9,15. Gef. C 77,98, H 9,14.

Die nach der schwefelsauren Hydrolyse isolierte Aminosäure zeigte nach Umlösen aus Cyclohexan Schmp. 118 bis 119°.

Synthese der η-(4-Methyl-3-amino-phenyl)-caprylsäure:

5 g *ζ-(p-Toluyl)-önanthsäure* (S. 529) wurden wie S. 534 nitriert. Die glatt erhaltene *ζ-(m-Nitro-p-toluyl)-önanthsäure* kristallisierte aus Benzol-Petroläther in farblosen Nadeln vom Schmp. 82,5 bis 83,5°.

$C_{15}H_{19}O_5N$ (293,31). Ber. C 61,42, H 6,53. Gef. C 61,15, H 6,50.

Durch katalytische Hydrierung daraus die *ζ-(m-Amino-p-toluyl)-önanthsäure*; bei 98 bis 99° schmelzende Nadeln. Die *Wolff-Kishner*-Reduktion (S. 535) führte schließlich zu der *η-(4-Methyl-3-amino-phenyl)-caprylsäure:* Aus Cyclohexan farblose Nadeln vom Schmp. 96,5 bis 97°.

$C_{15}H_{23}O_2N$ (249,34). Ber. C 72,25, H 9,29. Gef. C 72,35, H 9,25.

Auf Grund der Schmp.-Depression ist diese Aminosäure nicht identisch mit der aus dem Abbau des Ketons Schmp. 61° erhaltenen.

2. Versuch mit Eintropfgeschwindigkeit 2,3 mMol/Std.

Bei dem in Tabelle 5 aufgeführten zweiten Ansatz mit dem Säurechlorid von IV, $m = 8$, wurden 3,81 g eines flüssigen Rohketons mit den Siedegrenzen 140 bis 150°/0,6 Torr erhalten.

Semicarbazon: Das rohe, ölige Derivat aus 2,0 g Keton lieferte aus Methanol 0,56 g Kristalle vom Schmp. gegen 190°. Nach mehrfachem Umlösen näherte sich der Schmp. dem des Semicarbazons des bei 61° schmelzenden Ketons (S. 539) und war mit diesem identisch.

Aus dem öligen Anteil der Mutterlauge wurde mit 10%iger Schwefelsäure das Keton freigesetzt und destilliert. Das flüssige Keton wurde erneut mit Semicarbazid umgesetzt. Das in Methanol leicht lösliche Semicarbazon kristallisierte aus Cyclohexan in farblosen Nadeln, die nach Umlösen Schmp. 184 bis 185° zeigten.

$C_{16}H_{23}ON_3$ (273,36). Ber. C 70,30, H 8,48. Gef. C 70,65, H 8,55.

2,4-Dinitrophenyl-hydrazone: Das ölige Rohhydrazon kristallisierte nach einigem Stehen aus Petroläther (50 bis 60°): Rote Tafeln vom Schmp. 140 bis 141°.

Aus dem Mutterlaugenrückstand schieden sich nach Anreiben mit Petroläther (30 bis 40°) gelbe Nadeln ab, die nach Umlösen einen Schmp. 165 bis 166° aufwiesen.

Der Mischschmp. zeigte Isomerie an sowie Verschiedenheit von den S. 539 beschriebenen geometrisch-isomeren 2,4-Dinitrophenyl-hydrazonen des Ketons vom Schmp. 61°.

Wir sprechen der *Deutschen Forschungsgemeinschaft* und dem *Fonds der Chemie* für die Unterstützung dieser Arbeit mit Sachbeihilfen unseren Dank aus. Die Farbenfabriken Bayer (Herr Dir. Dr. *O. Böhme*) und die Badische Anilin- und Sodafabrik (Herr Prof. Dr. *W. Reppe*) stellten uns dankenswerterweise zahlreiche Chemikalien zur Verfügung. Herrn Dr. *H. Hunsdiecker*, Köln-Braunsfeld, danken wir für die Überlassung von Thapsiasäure-halbester.

Die Konstitution des Pachyrrhizins*

Von

E. Simonitsch, H. Frei und H. Schmid

Aus dem Chemischen Institut der Universität Zürich

Mit 6 Abbildungen

(Eingegangen am 1. Juli 1957)

Für Pachyrrhizin aus *Pachyrrhizus erosus* wird die Konstitutionsformel III abgeleitet.

Die für ihre Giftwirkung Fischen und Insekten gegenüber seit langem bekannten Samen von javanischen und mexikanischen *Pachyrrhizus-erosus*-Pflanzen (Papilionaceae), auch *Yam bean* genannt, sind schon mehrmals untersucht worden[1]. Eine eingehende chemische Analyse dieser Droge verdankt man *L. B. Norton* und *R. Hansberry*[2] und *Th. M. Meijer*[3]. Die amerikanischen Autoren konnten daraus mit Hilfe der Chromatographie sechs kristallisierte Verbindungen isolieren, die als „Compounds I bis VI" bezeichnet wurden. „Compound IV" erwies sich identisch mit Rotenon (I). „Compound II" ist identisch mit dem von *Meijer* isolierten Pachyrrhizon vom Schmp. 272°, das, wie vor einiger Zeit gezeigt wurde, die Formel II besitzt[4].

Die vorliegende Arbeit betrifft *Nortons* und *Hansberrys* „Compound III", die wir auch aus den Samen javanischer *P. erosus* isoliert haben. Dieselbe Verbindung (mit Schmp. 196°) hatten offenbar schon früher *H. E. Th. v. Sillevoldt*[5] aus *P. angulatus* (synonym mit *P. erosus*) gewonnen. Auch *Hwang*[6] hatte diese Verbindung scheinbar schon in Händen.

* Herrn Prof. Dr. *F. Wessely* zum 60. Geburtstag gewidmet.

[1] Für Literaturarbeiten siehe die Arbeiten unter Anm. 2 und 3.

[2] J. Amer. Chem. Soc. **67**, 1609 (1945).

[3] Rec. trav. chim. Pays-Bas **65**, 835 (1946).

[4] *H. Bickel* und *H. Schmid*, Helv. Chim. Acta **36**, 664 (1953).

[5] Arch. Pharmaz. **237**, 595 (1899).

[6] Chem. Abstr. **37**, 1805[8] (1943).

Norton und *Hansberry* geben für ihre „Compound III", die wir jetzt als Pachyrrhizin bezeichnen möchten, den Schmp. 204° und die Summenformel $C_{19}H_9O_5 \cdot OCH_3$ an und beschreiben die Verbindung als optisch inaktiv und ohne insektizide Wirkung. Sie zeichnete sich durch eine intensiv grüne Fluoreszenz im UV aus. Pachyrrhizin sprach auf die üblichen Rotenoidfarbteste nicht an und schien eine Lactongruppierung zu enthalten.

Das von uns sorgfältig gereinigte Pachyrrhizin (III) schmilzt bei 206,5 bis 208,5°; es läßt sich bei 180 bis 200° im Hochvakuum un-

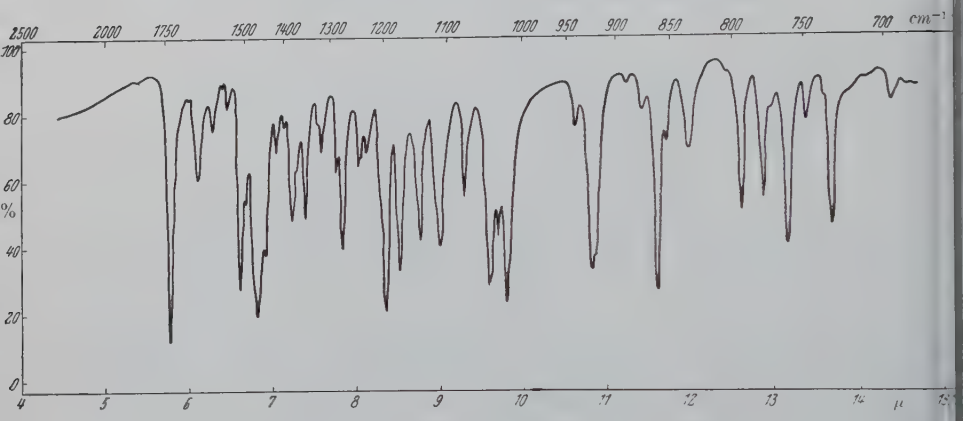


Abb. 1. IR-Spektrum von Pachyrrhizin (III) in Nujol

zersetzt sublimieren und ist in Übereinstimmung mit den amerikanischen Autoren optisch inaktiv. Der Naturstoff besitzt im Gegensatz zur Annahme der amerikanischen Forscher die um ein C-Atom ärmere Summenformel $C_{18}H_9O_5 \cdot OCH_3$. C-Methylgruppen und aktive H-Atome fehlen. Das Pachyrrhizin enthält, wie aus dem positiven modifizierten *Gaebel*-Test (siehe experimenteller Teil) sowie dem positiven Test mit Schwefelsäure-Chromotropsäure hervorgeht, eine Methylendioxygruppe. Diese Gruppierung läßt sich als Formaldehyd nachweisen, wenn Pachyrrhizin mit überschüssigem Ozon behandelt und anschließend mit Wasserdampf destilliert wird. Auch Piperonal und Pachyrrhizin liefern unter diesen Bedingungen in guter Ausbeute Formaldehyd. Zwei weitere Sauerstoffatome liegen in einem Lactonring vor, da Pachyrrhizin ein wasserlösliches Alkalisalz liefert, das beim Einleiten von CO_2 das neutrale Ausgangsmaterial zurückbildet. Der Lactonring schließt sich also bereits im bikarbonat-alkalischen Milieu, eine Eigenschaft, die auch von Cumarinen gezeigt wird. Das noch verbleibende sechste Sauerstoffatom liegt vermutlich in einer Äthergruppierung vor, da der Naturstoff selbst unter energischen Bedingungen kein Oxim liefert.

Im IR-Spektrum des Pachyrrhizins (Nujol) (Abb. 1) fehlen OH-Banden; es finden sich Banden bei 1728 cm^{-1} (C=O des Pyronringes), bei 1631 cm^{-1} und 1508 cm^{-1} (Aromatenbanden) sowie bei 1586 cm^{-1} (Benzolkern konjugiert mit Doppelbindung). Im Gebiet der Ätherschwingungen sind zahlreiche Banden vorhanden.

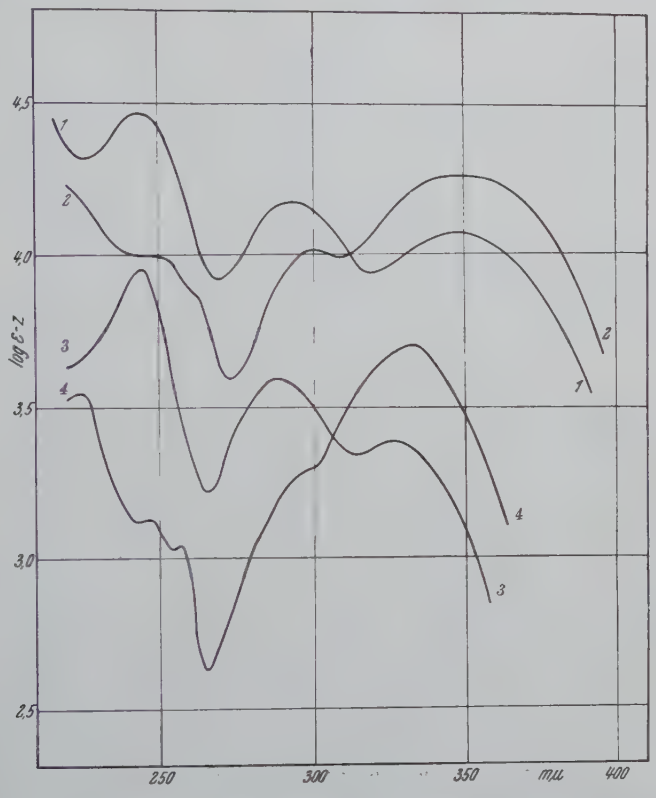


Abb. 2. UV-Spektren in 96%igem Alkohol. Kurve 1: Pachyrrhizin (III), $z = 0$; Kurve 2: Dihydropachyrrhizin (V), $z = 0$; Kurve 3: Psoralen*, $z = 0{,}5$; Kurve 4: *fur.*-Dihydropsoralen*, $z = 0{,}5$

* Umgezeichnet nach *E. C. Horning* und *D. B. Reisner*, J. Amer. Chem. Soc. *72*, 1514 (1950).

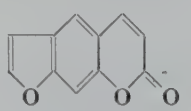
Die Anwesenheit eines Lactonringes im Pachyrrhizin (III) folgt auch aus der aufspaltenden Methylierung, wobei die Methoxysäure IV, $C_{17}H_9O_3(OCH_3)_2 \cdot COOH$, vom Schmp. 224 bis 226° entsteht. Diese zeigt im IR-Spektrum (Nujol) die für α,β-ungesättigte Carbonsäuren charakteristische C=O-Vibration bei 1695 cm^{-1}.

Bei der katalytischen Hydrierung mit PtO_2 und Eisessig nimmt Pachyrrhizin (III) etwa 5 Mole Wasserstoff ohne erkennbare Stufe auf. Mit demselben Katalysator wird bei Verwendung von Essigsäure-Methyl-

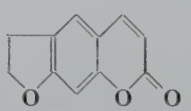
cellosolve oder Essigsäure-Dimethylformamid-Gemisch kein Wasserstoff aufgenommen. Hingegen gelingt es, den Naturstoff in Essigsäure-Dimethylformamid mit einem 30%igen Pd-Norit-Katalysator in fast quantitativer Ausbeute in das farblose, gut kristallisierte Dihydropachyrrhizin (V) $C_{19}H_{14}O_6$; kein CH_3 (C); vom Schmp. 215,5 bis 217,5° überzuführen. Die Hydrierung bleibt hierbei nach der Aufnahme eines Moles Wasserstoff stehen. Interessant ist die Beobachtung, daß mit demselben Katalysator in Eisessig allein wiederum kein Wasserstoff aufgenommen wird. Der Lactonring im Dihydro-pachyrrhizin (V) zeigt dieselben Eigenschaften wie im Pachyrrhizin. Im IR-Spektrum (Nujol) zeigt Dihydro-pachyrrhizin (V) die Aromatenbanden bei 1632 cm^{-1}, 1584 cm^{-1} und 1500 cm^{-1}, also an derselben Stelle wie Pachyrrhizin (III). Die C=O-Bande des Lactons liegt bei 1709 cm^{-1}, ist also bemerkenswerterweise um 19 cm^{-1} nach längeren Wellen verschoben[7]; im übrigen sind die IR-Spektren von Pachyrrhizin und V recht ähnlich.

Durch aufspaltende Methylierung erhält man aus Dihydro-pachyrrhizin (V) eine Säure, die bei der Methylierung mit Diazomethan den Methylester VI, $C_{17}H_{11}O_3 \cdot (OCH_3)_2 \cdot COOCH_3$, vom Schmp. 158 bis 159° liefert.

Aufschlußreich sind die UV-Spektren (Abb. 2). Das UV-Spektrum von Pachyrrhizin ist recht ähnlich denjenigen von Furocumarinen, besonders von Psoralen und auch Angelicin und Sphondin[8], mit dem Unterschied, daß im Pachyrrhizin die beiden langwelligen Banden intensiver und nach längeren Wellen verschoben sind. Die starke Absorption bei 244 mμ ist charakteristisch für den Furanring in Furo-cumarinen[9]. Die Auffassung von Pachyrrhizin als Furo-cumarin wird durch den Übergang von Pachyrrhizin (III) in Dihydropachyrrhizin (V) gestützt, da er sich auf die UV-Spektren ganz analog auswirkt wie der Übergang von Psoralen in *fur.*-Dihydropsoralen. In den Spektren beider Dihydroprodukte fehlt die starke Absorption bei 244 mμ, während die langwellige, für das 7-Alkoxycumarinsystem charakteristische Bande vorhanden ist. Dihydro-pachyrrhizin ist daher im Furanring und nicht im Cumarinsystem hydriert.



Psoralen



fur.-Dihydropsoralen

[7] Umbelliferon-methyläther zeigt die Lactoncarbonylbande (Nujol) bei 1709 cm^{-1}; Dihydro-oroselon bei 1715 cm^{-1} und Dihydro-seselin bei 1721 cm^{-1}.

[8] *F. Wessely* und *J. Kotlan*, Mh. Chem. **86**, 431 (1955).

[9] *O. Halpern*, *P. Waser* und *H. Schmid*, Helv. Chim. Acta **40**, 758 (1957).

Auch im UV-Spektrum der Säure IV findet sich die intensive Absorption bei 244 mμ, die im Dihydroprodukt VI fehlt (Abb. 3). Die Tatsache, daß die hydrierten Produkte die langwellige Cumarin- bzw. Cumarinsäurebande bei etwas längeren Wellen haben als die nicht hydrierten, ist mit obiger Deutung im Einklang (vgl. das Paar *fur.*-Dihydropsoralen-Psoralen, ferner Athamantin und Dihydro-oroselon[9].

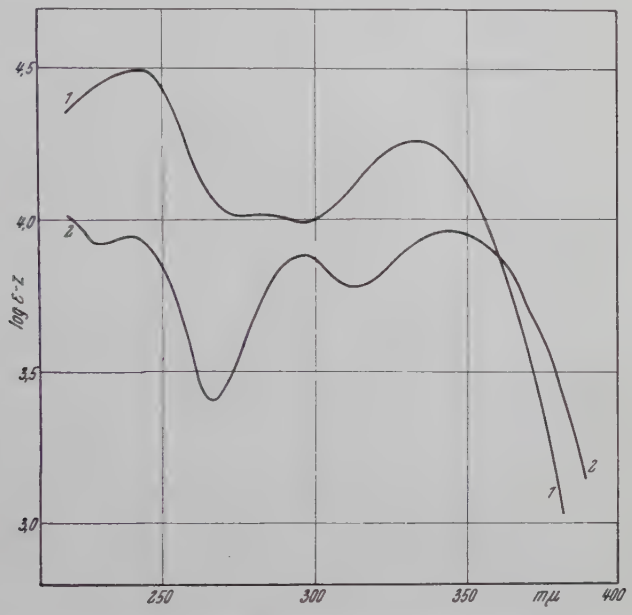


Abb. 3. UV-Spektren in 96%igem Alkohol. Kurve 1: Methoxysäure IV, $z = 0$; Kurve 2: Methoxyester VI, $z = 0{,}2$

Betrachtet man nun das Pachyrrhizin als ein Furo-cumarin, so ergibt sich aus seiner Summenformel, daß ein Arylsubstituent vorhanden ist. Die bemerkenswerte Tatsache, daß die Hydrierung nicht im Cumarinsystem erfolgt sowie biogenetische Überlegungen (siehe unten) lassen die Annahme zu, daß der Arylsubstituent am Pyronring sitzt. Die UV-Spektren von III und V sind mit einer solchen Deutung im Einklang: Einführung eines Arylrestes (Phenyl, Anisyl) in die Stellung 3 oder 4 von einfachen Cumarinen bewirkt, wie aus den Spektren in Abb. 4 hervorgeht, eine bathochrome Verschiebung der langwelligen Cumarinbande um 23 bis 24 mμ. Im Pachyrrhizin bzw. Dihydro-pachyrrhizin ist diese Bande gegenüber Psoralen bzw. Dihydro-psoralen um 17 bis 22 mμ nach längeren Wellen verschoben.

Auf Grund dieser Vorstellungen war es naheliegend, einen weiteren Einblick in die Konstitution des Pachyrrhizins durch oxydativen Abbau

zu suchen. Aber sowohl Oxydationsversuche mit Permanganat als auch mit Ferricyanid verliefen erfolglos. Bei der Alkalischmelze entstand kein Phloroglucin oder Methylphloroglucin. Hingegen ist es gelungen, durch

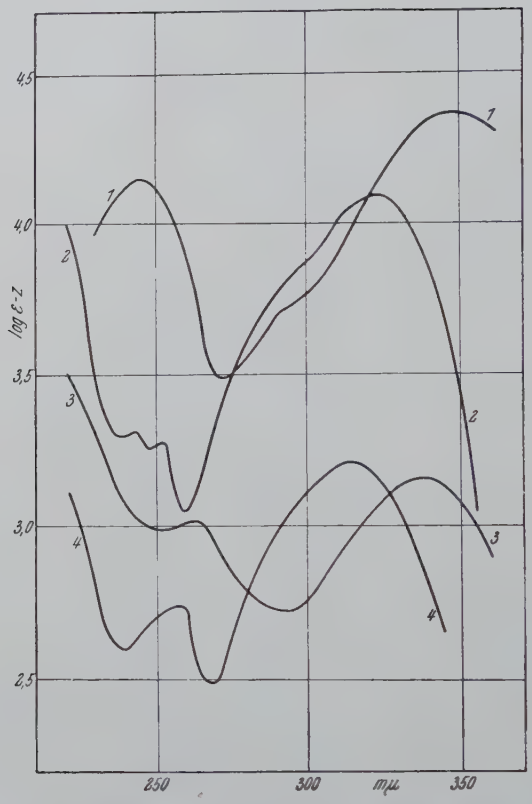
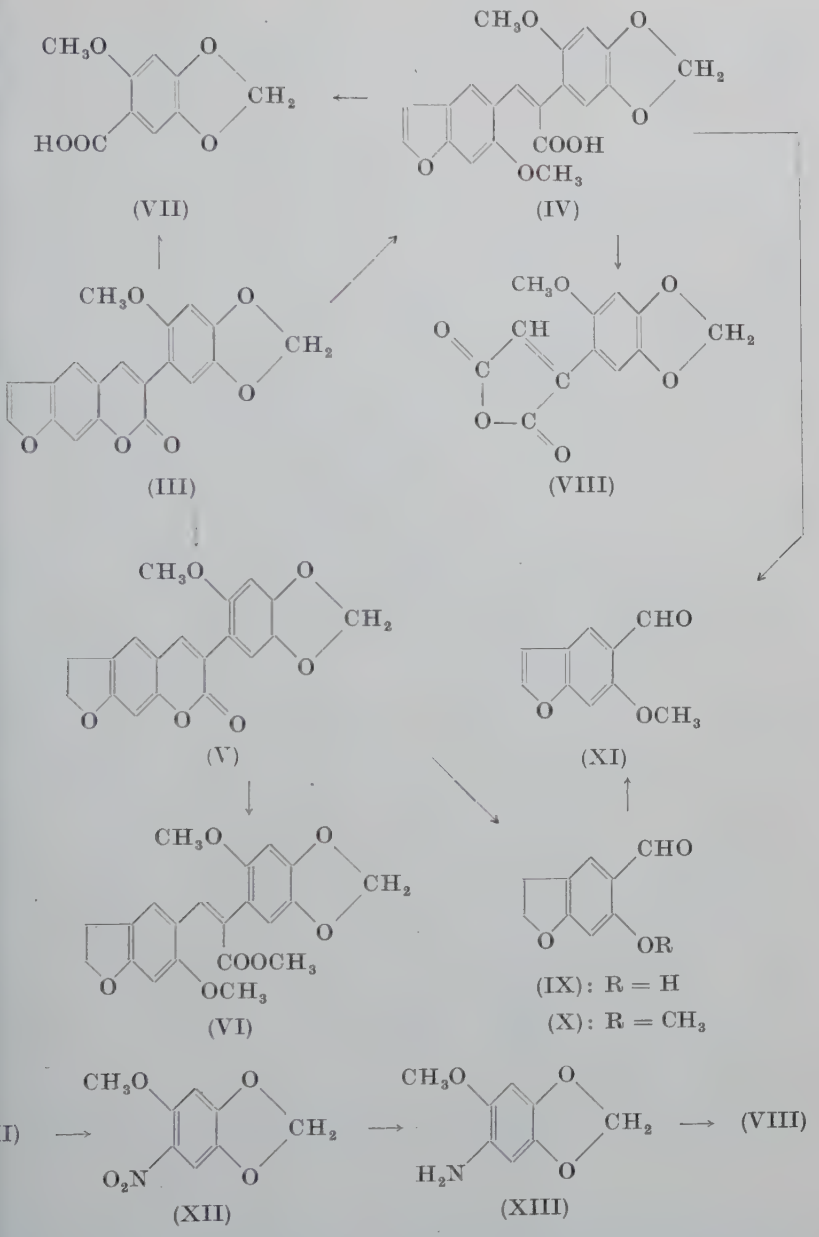


Abb. 4. UV-Spektren in 96%igem Alkohol. Kurve 1: 3-p-Methoxyphenyl-umbelliferon-methyläther*, $z = 0$; Kurve 2: Umbelliferon-methyläther**, $z = 0$; Kurve 3: 4-Phenyl-*fur.*-dihydroxanthotoxin***, $z = 1{,}0$; Kurve 4: 7,8-Dimethoxycumarin****, $z = 1{,}0$

* Umgezeichnet nach *R. B. Bradbury* und *D. E. White*, J. Chem. Soc. London *1953*, 871.
** Umgezeichnet nach *R. H. Goodwin* und *B. M. Pollock*, Arch. Biochemistry *49*,1 (1954).
*** *C. Lagercrantz*, Acta Chem. Scand. *10*, 647 (1956); wir danken Herrn Dr. *C. Lagercrantz* für die Zusendung einer Probe.
**** Umgezeichnet nach *T. Nakabayashi* und Mitarbeiter, J. Pharmaz. Soc. Japan *73*, 669 (1953).

Oxydation des Pachyrrhizins (III) und der Säure IV mit Natriumperjodat bei Gegenwart von katalytischen Mengen Kaliumpermanganat nach *Lemieux-Rudloff*[10], in allerdings sehr schlechter Ausbeute, eine Carbonsäure vom Schmp. 151° zu erhalten. Eine Analyse konnte aus Materialmangel nicht ausgeführt werden; das UV-Spektrum deutet

[10] *R. U. Lemieux* und *E. von Rudloff*, Canad. J. Chem. **33**, 1701 (1955).



darauf hin, daß es sich um eine Methoxy-methylendioxy-benzoesäure handeln könnte (Abb. 5). Von den sechs möglichen isomeren Methoxy-methylendioxy-benzoesäuren sind vier bekannt, von denen die 6-Methoxy-

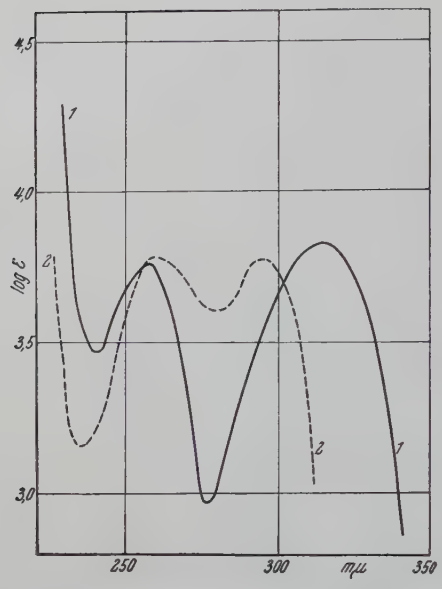


Abb. 5. UV-Spektren in Alkohol. Kurve 1: 6-Methoxypiperonylsäure; Kurve 2: Piperonylsäure*

* Umgezeichnet nach *Ramart-Lucas*, Bull. soc. chim. France (5), *1*, 728 (1934).

piperonylsäure[11] (VII) sowie die 2-Methoxy-piperonylsäure[12] nahe bei 150° schmelzen.

Bevor wir eine dieser Säuren synthetisierten, haben wir ein weiteres Abbauprodukt (VIII), näher untersucht, das sich bei der Oxydation des Pachyrrhizins mit Wasserstoffsuperoxyd in 12% Ausbeute bildet. Es stellt orangerote Kristalle vom Schmp. 264 bis 266° dar und besitzt die Summenformel $C_{11}H_5O_5 \cdot OCH_3$. Auch in dieser Verbindung läßt sich mit Hilfe des Chromotropsäuretestes eine Methylendioxygruppe nachweisen. Dieselbe Verbindung entsteht auch in geringer Menge bei der Oxydation der Säure IV nach *Lemieux-Rudloff*; sie muß daher im Sinne unserer früheren Überlegungen aus dem Lactonring und dem an ihn

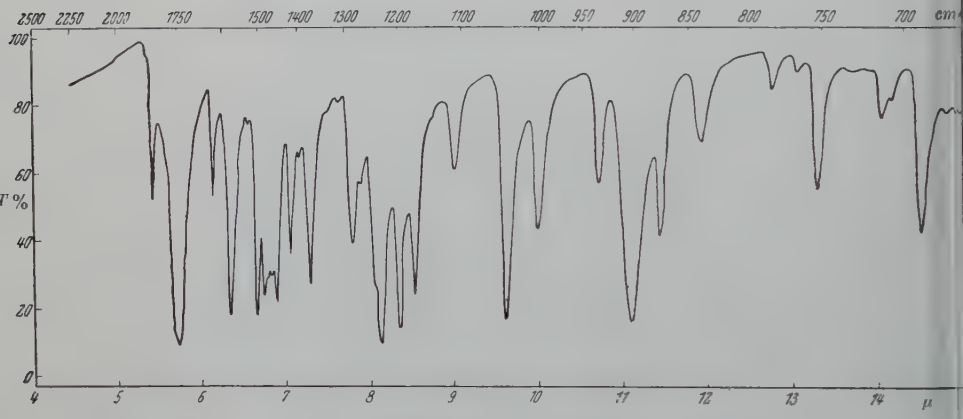


Abb. 6. IR-Spektrum des Anhydrids VIII in Nujol

angehefteten Substituenten stammen. Aufschlußreich ist das IR-Spektrum der Verbindung VIII (Abb. 6): In Nujol finden sich intensive Banden

[11] *R. T. Arnold* und *N. Bortnick*, J. Amer. Chem. Soc. **67**, 1797 (1945).
[12] *W. B. Brownell* und *A. W. Weston*, J. Amer. Chem. Soc. **73**, 4971 (1951).

bei 1845 und 1744 cm^{-1} (C=O eines ungesättigten, cyclischen Anhydrids) und Aromatenbanden bei 1629, 1575 und 1500 cm^{-1}. Die große Intensität der Bande bei 1575 cm^{-1} weist auf Konjugation des Benzolringes mit der Doppelbindung des Anhydridringes hin. Im Gebiet der Ätherschwingungen finden sich zahlreiche Banden, von denen jene bei 1229 cm^{-1} durch ihre große Intensität der C—O—C-Schwingung des Anhydrids zugeordnet werden kann. Im Gebiete der „out of plain"-Schwingungen sind hervorstechende Banden jene bei 873, 836 und 688 cm^{-1}. Diese Bandenfolge ist charakteristisch für Benzolderivate, die am Kern keine benachbarten Wasserstoffatome enthalten (z. B. zeigt symmetrisches Trimethylbenzol diese Banden bei 881, 835 und 687 cm^{-1}). Die für 1,2,3,4-tetrasubstituierte Benzolderivate (zwei benachbarte Wasserstoffatome) charakteristische intensive Einzelbande im Gebiet 860 bis 800 cm^{-1} fehlt im Spektrum der Verbindung VIII (vizinales Tetramethylbenzol z. B. besitzt diese sehr starke Bande bei 804 cm^{-1}). Die Bande bei 751 cm^{-1} dürfte von der =C—H-Schwingung des Anhydridringes herstammen. Auf Grund dieser Eigenschaften haben wir für das Abbauprodukt die Formel VIII in Betracht gezogen. Entsprechend folgt für die Abbausäure vom Schmp. 151° die Formel VII, die sich durch einen Vergleich mit dem nach [11] hergestellten, synthetischen Produkt verifizieren ließ. Die beiden Säuren geben keine Schmp.-Depression und besitzen identische UV-Spektren.

Die Formel VIII für das Maleinsäureanhydridderivat ließ sich ebenfalls durch die Synthese des Stoffes bestätigen: Ausgehend von der 6-Methoxypiperonylsäure[11] hat man durch Nitrierung mit Salpetersäure 1-Nitro-2-methoxy-4,5-methylendioxybenzol (XII) vom Schmp. 140 bis 141° erhalten. Dieselbe Verbindung wird durch Methylierung von 1-Nitro-2-hydroxy-4,5-methylendioxybenzol[13] gewonnen; damit ist die Stellung der Nitrogruppe in XII gesichert. Katalytische Reduktion dieser Nitroverbindung mit Wasserstoff und 30% Pd-Norit als Katalysator in Alkohol liefert das sauerstoffempfindliche Amin XIII vom Schmp. 56°. Das diazotierte Amin hat man anschließend mit Maleinimid nach *Meerwein*[14] umgesetzt und das nicht weiter gereinigte arylsubstituierte Maleinimid mit Lauge zur Dicarbonsäure verseift, die durch Hochvakuumsublimation in das gewünschte 2-Methoxy-4,5-methylendioxy-phenylmaleinsäureanhydrid (VIII) vom Schmp. 264 bis 266° übergeht. Das synthetische Produkt ist nach Schmp., Mischschmp. und IR-Spektrum identisch mit dem Abbaustoff VIII.

Auf Grund dieser Abbaureaktionen kann Pachyrrhizin nur mehr das in Stellung 3 oder 4 durch den 2′-Methoxy-4′,5′-methylendioxy-

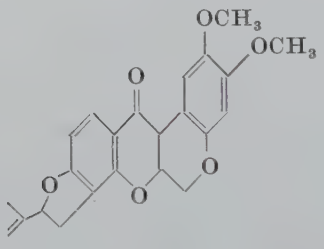
[13] *R. T. Arnold* und *F. Bordwell*, J. Amer. Chem. Soc. **64**, 2985 (1942).
[14] Ausgeführt nach *C. S. Rondestvedt* und *O. Vogl*, J. Amer. Chem. Soc. **77**, 2313 (1955).

phenylrest substituierte Psoralen oder Angelicin darstellen, unter der Voraussetzung, daß es wie alle bisher in der Natur aufgefundenen sauerstoffhaltigen Cumarine ein Derivat des Umbelliferons ist. Die UV-Spektren sprechen, wie erwähnt, für diese Annahme. Ein Hinweis über die Stellung des substituierten Arylrestes folgt schon daraus, daß sich Pachyrrhizin beim Kochen mit Natriumäthylat in Alkohol nicht in ein Cumarsäurederivat umlagern läßt (vgl. [9]). Bei der 4-Stellung des Arylrestes müßte diese Umlagerung ohne weiteres erfolgen.

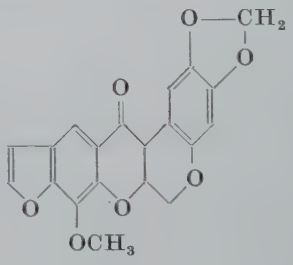
Durch Oxydation des Dihydro-pachyrrhizins (V) nach *Lemieux-Rudloff* und in besserer Ausbeute durch Ozonisierung des Dihydropachyrrhizins konnten wir schließlich den bekannten 6-Hydroxy-cumaran-5-aldehyd (IX)[15] erhalten und durch Eisen(III)-chlorid-Reaktion, Schmp., Mischschmp. und IR-Spektrum mit authentischem Material[15] identifizieren.

In Bestätigung dieses Befundes erhält man aus dem Neutralteil der oben beschriebenen Oxydation der Säure IV einen kristallisierten Stoff vom Schmp. 84 bis 85°, der keine Eisen(III)-chlorid-Reaktion gibt und der den in der Literatur noch nicht beschriebenen 6-Methoxy-cumaron-5-aldehyd (XI) darstellen mußte.

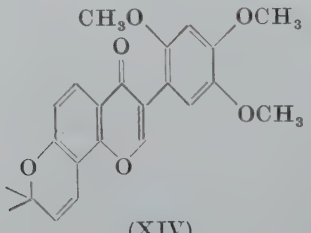
Zum Vergleich wurde XI aus IX durch Methylierung zu X und anschließender Dehydrierung (N-Bromsuccinimid-Dimethylanilin[16]) in schlechter Ausbeute hergestellt und durch Mischprobe und IR-Spektren mit dem Abbaualdehyd identifiziert.



(I)



(II)



(XIV)

[15] *E. C. Horning* und *D. B. Reisner*, J. Amer. Chem. Soc. **70**, 3620 (1948).
[16] *T. A. Geissmann* und *E. Hinreiner*, J. Amer. Chem. Soc. **73**, 786 (1951).

Für Pachyrrhizin folgt somit die Formel III.

Von Interesse ist die offenkundige biogenetische Verwandtschaft des Pachyrrhizins (III) mit den in *P. erosus* bisher aufgefundenen Rotenoiden Rotenon (I)[2] und vor allem Pachyrrhizon (II)[4].

Die Annahme ist naheliegend, daß Pachyrrhizin (III), wie das von *Harper*[17] aus den Wurzeln von *Derris malaccensis* isolierte Isoflavon XIV den Abkömmling eines Vorläufers der Rotenoide darstellt. Es besteht ferner die Möglichkeit, daß in Rotenoid-führenden Pflanzen noch andere der in der Natur bisher kaum angetroffenen Vertreter des 3-Phenyl-cumarins[18] vorkommen, die zu Rotenon, Toxicarol usw. in analoger Verwandtschaft stehen, wie Pachyrrhizin zu Pachyrrhizon. Versuche, diese Voraussage zu verifizieren, sind im Gange.

Experimenteller Teil[19]

Isolierung des Pachyrrhizins

4,9 kg gemahlene Samen von javanischer *Pachyrrhizus erosus* Urban, Papilionaceae *(Yam bean)* wurden mit Petroläther zweimal ausgekocht. Anschließend hat man das Samenmaterial getrocknet, erneut gemahlen und wiederum zweimal zur Entfettung mit Petroläther extrahiert. Das so entfettete Material wurde dann im Extraktor 100 Stdn. mit Aceton ausgezogen. Die aus dem Extrakt nach 4tägigem Stehen bei Zimmertemp. ausgeschiedenen Kristalle wurden abgetrennt: Fraktion I, 25 g. Diese Fraktion enthielt zur Hauptsache das Pachyrrhizon. Die Mutterlauge hat man dann solange fraktioniert eingedampft, als sich nach längerem Stehen noch Kristalle abschieden: Diese Fraktion II (20,7 g) haben wir mit 29,5 g einer entsprechenden Fraktion aus früheren Aufarbeitungen[4] vereinigt (zur Hauptsache die dort beschriebenen Fraktionen II, I A sowie die leichter löslichen Anteile aus den Fraktionen I B).

15 g der Fraktion II hat man in 350 ml Benzol gelöst und an 800 g neutralem Aluminiumoxyd chromatographiert. Das verwendete Aluminiumoxyd *(Brockmann)* wurde 2mal mit 2 n HCl längere Zeit verrührt und dann mit dest. Wasser lackmusneutral gewaschen. Anschließend hat man das Adsorptionsmittel 2 Tage bei 115° getrocknet. 1,5 l Benzol-Methylenchlorid 9 : 1 eluierten nur Spuren Kristalle (Fraktion Cr 1). 1 l Benzol-Methylenchlorid 7 : 3 eluierte wenig Material, das einen grünblauen „*Rogers-Calamari*-Test"[20] zeigte und das unscharf unter 190° schmolz (Fraktion Cr 2). Mit den nächsten 1,5 l dieses Gemisches erhielt man die Hauptmenge des gelb gefärbten

[17] *St. H. Harper*, J. Chem. Soc. London **1940**, 1178; **1942**, 595.

[18] Eine gewisse Verwandtschaft mit Pachyrrhizin zeigt das Wedelolacton aus *Wedelia calendulacea* (Compositae): *T. R. Govindachari, K. Nagarajan* und *B. R. Pai*, J. Chem. Soc. London **1956**, 629. — *T. R. Govindachari, K. Nagarajan, B. R. Pai* und *P. C. Parthasarathy*, ibid. **1957**, 545, 548. Derivate des 4-Phenyl-cumarins stellen Calophyllolid [*J. Polonsky*, C. r. acad. sci., Paris **242**, 2961 (1956) und *Dalbergin* (*V. K. Ahluwalia* und *T. R. Seshadri*, J. Chem. Soc. London **1957**, 970)] dar.

[19] Die Schmelzpunkte wurden auf dem *Kofler*-Block bestimmt.

[20] *H. D. Rogers* und *J. A. Calamari*, Ind. Eng. Chem., Analyt. Ed. **8**, 1125 (1935).

Pachyrrhizins vom Schmp. 195 bis 200° (Fraktion Cr 3). Die nächsten 1,7 l des Lösungsmittels eluierten ein Gemisch von Substanzen, die einen Schmp. von 180 bis 225° zeigten (Fraktion Cr 4). Anschließend hat man mit 1,6 l reinem Methylenchlorid (Fraktion Cr 5) und dann mit Methanol-Chloroform-Essigsäure 65 : 30 : 5 eluiert. Mit diesem Lösungsmittel wurden nur mehr dunkel gefärbte, harzige Substanzen erhalten.

Die Fraktion Cr 3 (4,07 g) hat man in 140 ml alkoholfreiem Chloroform gelöst und erneut an 300 g Aluminiumoxyd chromatographiert. Das Chromatogramm wurde mit Chloroform entwickelt, eluierte Fraktionen zu je 20 ml eingedampft und vom Rückstand der Schmp. bestimmt. Alle Fraktionen mit Schmp. 198 bis 207° wurden vereinigt (3,65 g). Sie stellten bereits recht reines Pachyrrhizin dar.

Die anderen Fraktionen des ersten Chromatogramms wurden noch nicht näher untersucht.

Das auf diese Weise gewonnene Pachyrrhizin (III) hat man aus Chloroform-Alkohol, Eisessig-Wasser (Norit), Methylcellosolve und Dimethylformamid umkristallisiert und bei 190 bis 210° unter 0,02 mm sublimiert[21]. Schmp. der grüngelb gefärbten Nadeln 206,5 bis 208,5°.

$C_{19}H_{12}O_6$ (336,29). Ber. C 67,86, H 3,60, OCH_3 9,21.
Gef. C 67,84, 67,70, H 3,91, 3,85, OCH_3 9,13, 9,23.

Aktive H-Atome und C-Methylgruppen fehlen; die Substanz ist optisch-aktiv.

UV- und IR-Spektren siehe im theoretischen Teil. Pachyrrhizin zeichnet sich durch eine intensive hellgrüne Fluoreszenz im Ultraviolett aus. Eisen(III)-chlorid-Reaktion, *Gibbs*scher Test und die für Rotenoide charakteristischen Farbreaktionen sind negativ. Pachyrrhizin gab kein Oxim: nach 48stünd. Kochen seiner Lösung in Pyridin mit überschüssigem Hydroxylaminchlorhydrat resultierte nur unverändertes Ausgangsmaterial (Schmp., Mischschmp., Analysen). Pachyrrhizin ist in den gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln sowie in Wasser schwer löslich. Relativ gut löslich ist es in Chloroform, Methylenchlorid und Dimethylformamid.

Nachweis der Methylendioxygruppe

a) Modifizierter Gaebel-Test: Die von *Gaebel* angegebene Ausführungsform[22], welche im Erhitzen der Substanz mit Phloroglucin-Schwefelsäure besteht, ließ sich auf Pachyrrhizin seiner Schwerlöslichkeit wegen nicht anwenden. Wir haben daher die Schwefelsäure durch Pyridin-hydrochlorid ersetzt und den Test wie folgt ausgeführt: 15 bis 20 mg der zu prüfenden Substanz wurden mit 20 bis 30 mg Phloroglucin und 300 bis 500 mg wasserfreiem Pyridin-hydrochlorid im Hochvak. in ein kleines Bombenröhrchen eingeschmolzen und dieses im siedenden Anilinbad erhitzt. Beobachtet wurde die zeitliche Veränderung der Farbe und der Farbintensität. Bei diesen Reihenversuchen gaben neben Pachyrrhizin auch Ayapin, Bulbocapnin, Piperonal und Pachyrrhizon, alles Substanzen mit Methylendioxygruppe, nach 20 bis 30 Min. Erhitzen intensiv dunkelrote bis violette Farbreaktionen. Marmelosin, Papaverin und andere Substanzen ohne Methyendioxygruppe gaben hierbei nur gelbbraune Färbungen. Aus der Reihe fiel das Rotenon, das sich über Rot nach Schwarz verfärbte.

---

[21] Alle Sublimationen wurden im Kugelrohr durchgeführt; es wird dabei die Temperatur des Luftbades angegeben.

[22] *G. O. Gaebel*, Arch. Pharmaz. **248**, 225 (1910).

b) Chromotropsäuretest: Der Test wurde sowohl nach *Eegriwe*[23] mit 72% Schwefelsäure und nach *Hansen*[24] mit 90% Schwefelsäure ausgeführt. Dabei gaben Pachyrrhizin (III), Dihydropachyrrhizin (V), der Ester VI, das substituierte Maleinsäureanhydrid VIII sowie Pachyrrhizon, Ayapin und andere Vergleichssubstanzen mit Methylendioxygruppe deutliche rotviolette Färbungen. Rotenon und andere Verbindungen ohne Methylendioxygruppe gaben keine solche Farbreaktionen.

c) Präparativer Nachweis der Methylendioxygruppe durch Ozonisierung: 210 mg Pachyrrhizin in 10 ml trockenem Chloroform hat man unter Kühlung mit 9 l zirka 1,5% Ozon-Sauerstoff-Gemisch (etwa 10 Mole) behandelt. Anschließend wurde im Vak. bei Zimmertemp. abgedampft und der Rückstand unter Durchleiten von Stickstoff mit Wasserdampf destilliert. In der mit salzsaurem 2,4-Dinitrophenylhydrazin beschickten Vorlage fielen orange gefärbte Nadeln aus (70 mg; 55%), die nach Umkristallisieren aus Alkohol bei 183,5 bis 185° schmolzen. Die Mischprobe mit authentischem Formaldehyd-2,4-dinitrophenylhydrazon schmolz ohne Erniedrigung.

$C_7H_6O_4N_4$ (210,15). Ber. C 40,01, H 2,88, N 26,66.
Gef. C 39,99, H 2,78, N 26,40.

Bei einem zweiten Versuch wurde dasselbe Resultat erhalten. Aus dem Destillationsrückstand ließ sich keine einheitliche Substanz isolieren.

In gleicher Weise erhielt man aus Piperonal und Pachyrrhizon in guter Ausbeute Formaldehyd-2,4-dinitrophenylhydrazon. Das Lösungsmittel allein lieferte beim Ozonisieren keine leichtflüchtigen Carbonylverbindungen.

Nachweis des Lactonringes in Pachyrrhizin (III)

100 mg Pachyrrhizin wurden in 4 ml einer 3%igen alkohol. Natronlauge gelöst. Die gelbe Lösung wurde zur Hälfte eingedampft und durch wiederholte Zugabe von Wasser und Abdampfen vom Alkohol befreit. In die klare Lösung wurde nun 2 Stdn. CO_2-Gas eingeleitet. Die ausgeschiedenen, gelben Nadeln hat man abgesaugt und im Hochvak. getrocknet. Schmp. 206 bis 208,5°. Die Mischprobe mit Pachyrrhizin schmolz ohne Erniedrigung. Aus der Mutterlauge erhielt man nach dem Ansäuern mit Mineralsäure weitere Mengen von Pachyrrhizin (Schmp. und Mischschmp.).

Versuch, Pachyrrhizin in ein Cumarsäurederivat umzulagern

119 mg Pachyrrhizin hat man in 5 ml absol. Alkohol bei Gegenwart von 2 Äquival. Natriumäthylat 12 Stdn. unter Wasserausschluß am Rückfluß erhitzt. Anschließend fügte man 20 ml Wasser zu und dampfte den Alkohol im Vak. ab. In die kalte wäßrige Lösung wurde solange CO_2 eingeleitet, bis kein neuer Niederschlag ausfiel. Der mit Wasser gewaschene, in fast quantitativer Ausbeute erhaltene Niederschlag erwies sich auf Grund des Schmp. und der Mischprobe als identisch mit unverändertem Ausgangsmaterial.

Aufspaltende Methylierung von Pachyrrhizin

188 mg Pachyrrhizin wurden in 5 ml einer 5%igen methanol. Kalilauge gelöst. Nach dem Zusatz von 5 ml Wasser dampfte man im Vak. auf zirka

[23] *E. Eegriwe*, Z. analyt. Chem. **110**, 22 (1937).
[24] *O. R. Hansen*, Acta Chem. Scand. **7**, 1125 (1953).

4 ml ein und versetzte diese Lösung bei 70° unter Rühren 5mal im Abstand von 10 Min. mit je 1,05 ml Dimethylsulfat und 4,4 ml 20%iger Natronlauge. Nach 2stünd. Rühren bei 70° ließ man erkalten, säuerte an und schüttelte mit einem Äther-Methylenchlorid-Gemisch durch. Nach dem Stehen über Nacht wurden die 2 Phasen getrennt und die wäßrige Phase erschöpfend mit Äther-Methylenchlorid-Gemisch ausgezogen. Die vereinigten organischen Auszüge hat man nun mit verd. Sodalösung ausgeschüttelt, diese angesäuert und wiederum mit dem obigen Lösungsmittelgemisch ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen hinterließ dieser Auszug 27 mg saure Anteile.

Durch Eindampfen des ersten Äther-Methylenchlorid-Auszuges erhielt man 160 mg Neutralstoffe, die mit 10% methanol. Kalilauge verseift und in üblicher Weise aufgearbeitet wurden. Das aus dem Verseifungsansatz erhaltene, in Soda lösliche Produkt wurde mit der ersten Säurefraktion vereinigt und zur Reinigung aus Chloroform-Benzol, Aceton-Wasser oder Essigester unter Druck umkristallisiert und bei 220° unter 0,01 mm sublimiert. Schmp. der farblosen Kristalle 224 bis 226°.

$C_{20}H_{16}O_7$ (368,33). Ber. C 65,21, H 4,38, OCH_3 16,85.
Gef. C 65,16, 65,31, H 4,32, 4,60, OCH_3 17,64.

Es handelt sich um die Verbindung IV. UV- und IR-Spektren siehe theoretischer Teil.

Der nach dem Verseifen erhaltene Neutralteil enthielt unverändertes Pachyrrhizin.

Oxydation von Pachyrrhizin nach *Lemieux-Rudloff*[10]

81 mg Pachyrrhizin wurden in 5%iger methanol. Kalilauge unter Erwärmen gelöst und die Lösung unter Zugabe von Wasser und Abdampfen vom Methanol befreit. Mit 1 n HCl wurde nun die Lösung auf pH ~ 8 gebracht und anschließend mit 8 Formelgewichten Natriumperjodat in 100 ml Wasser versetzt. Zu der sich sofort undurchsichtig dunkelblau verfärbenden Lösung fügte man 5 mg Kaliumpermanganat in wenig Wasser hinzu und ließ den Reaktionsansatz 12 Stdn. bei 20° stehen. Nach dem Ansäuern wurde mit Methylenchlorid-Äther ausgeschüttelt und aus dieser Lösung die sauren Anteile mit verd. Sodalösung herausgeholt. Nach dem Ansäuern der Sodalösung wurde wie üblich aufgearbeitet und die sauren Anteile bei 0,01 mm und 80 bis 130° sublimiert. Die erhaltenen farblosen Kristalle ließen sich durch wiederholte fraktionierte Hochvakuumsublimation und Umlösen aus Methanol reinigen und schmolzen dann bei 151°. Ausbeute zirka 3 mg. Die Substanz erwies sich auf Grund des Schmp. und Mischschmp. sowie UV-Spektrums als identisch mit synthetischer 6-Methoxypiperonylsäure (VII). Das Vergleichspräparat wurde nach *R. T. Arnold* und *N. Bortnick*[11] hergestellt: es schmolz nach dem Umlösen aus Methanol bei 151° und gab folgende korrekte Analyse:

$C_9H_8O_5$ (196,15). Ber. C 55,11, H 4,11, OCH_3 15,82.
Gef. C 55,42, H 4,10, OCH_3 16,07.

(Die amerikanischen Autoren geben den Schmp. 148 bis 149° an.)

Oxydation von Pachyrrhizin mit Wasserstoffsuperoxyd

177 mg Pachyrrhizin löste man in 18 ml 5%iger äthanol. Kalilauge. Anschließend hat man den Alkohol durch Wasser ersetzt und dann 12 ml 8%iges wäßr. Wasserstoffsuperoxyd hinzugefügt. Nach 50stünd. Stehen

bei 10 bis 20° wurde überschüssiges Wasserstoffsuperoxyd durch Erwärmen mit wenig Pt am Wasserbad zerstört. Dann brachte man mit Salzsäure auf kongosaure Reaktion, sättigte mit KCl und extrahierte erschöpfend mit Äther. Der nach dem Abdampfen des Äthers erhaltene Rückstand wurde mit Aceton digeriert, wobei ein unlöslicher Anteil hinterblieb. Dieser Rückstand wurde bei 170 bis 210° unter 0,01 mm destilliert, wobei man rot gefärbte Kristalle erhielt. Diese hat man nochmals sublimiert, aus Aceton-Methanol unter Druck umgelöst und zur Analyse 8 Stdn. bei 100° unter 0,01 mm getrocknet. Schmp. 264 bis 266° unter starkem Sublimieren. Ausbeute 14 mg (12%).

$C_{12}H_8O_6$ (248,19). Ber. C 58,07, H 3,25, OCH_3 12,50.
Gef. C 58,38, H 3,43, OCH_3 12,63.

Die Substanz erwies sich auf Grund der Mischprobe und des IR-Spektrums als identisch mit 2-Methoxy-4,5-methylendioxy-phenyl-maleinsäureanhydrid (VIII). Der acetonlösliche Teil des Oxydationsproduktes wurde nach dem Eindampfen ebenfalls im Hochvak. sublimiert. Die bis 85° übergehenden farblosen Kristalle schmolzen nach nochmaliger Sublimation bei 168° und erwiesen sich auch an Hand von Papierchromatogrammen als Oxalsäure. Aus den höher siedenden Fraktionen ließ sich keine einheitliche Substanz mehr isolieren. Furandicarbonsäure konnte auch durch Papierchromatographie nicht aufgefunden werden.

Alkalischmelze von Pachyrrhizin

102 mg Pachyrrhizin wurden mit einem Gemisch aus 2,5 g Kaliumhydroxyd und 2,5 g Natriumhydroxyd in einem Silberröhrchen 15 Min. auf 200° erhitzt. Anschließend nahm man die Schmelze in Wasser auf, säuerte mit starker Salzsäure an und extrahierte erschöpfend mit Äther. Der Ätherextrakt wurde eingedampft und der Rückstand fraktioniert bei 0,06 mm sublimiert. Zwischen 80 und 100° sublimierte Oxalsäure, die durch Schmp. und R_f-Wert identifiziert wurde. Zwischen 120 und 170° ging ein Produkt über, das eine deutliche Eisen(III)-chlorid-Reaktion zeigte. Die papierchromatographische Prüfung dieser Fraktion zeigte mit Sicherheit die Abwesenheit von Phloroglucin und Methylphloroglucin an.

Katalytische Hydrierungen von Pachyrrhizin

1. 37,35 mg reines Pachyrrhizin in 5 ml Eisessig nahmen mit 57 mg PtO_2 bei 21,1° und 715 mm Wasserstoffdruck innerhalb 3 Stdn. 13,8 ml, das heißt 4,8 Mol Wasserstoff auf. Die Hydrierung kam danach praktisch zum Stillstand und die Lösung war farblos.

2. Bei der katalytischen Hydrierung mit PtO_2 in Essigsäure-Methylcellosolve oder Essigsäure-Dimethylformamid wurde kein Wasserstoff aufgenommen.

3. 41,8 (36,2) mg Pachyrrhizin in einem Gemisch von 2,5 ml Eisessig und 2,5 ml frisch im Vak. destilliertem Dimethylformamid nahmen mit 24,4 (19,1) mg 30% Pd-Norit bei 26 (23,4)° und 710 (704) mm Wasserstoffdruck innerhalb 1 Std. 3,31 (2,70) ml Wasserstoff, das heißt 0,96 (0,95) Mole auf. Aus diesen Ansätzen ließ sich kristallisiertes Dihydro-pachyrrhizin (V) isolieren.

4. Bei der Hydrierung von Pachyrrhizin mit 30% Pd-Norit in Eisessig allein wurde kein Wasserstoff aufgenommen.

Präparativer Ansatz: 220 mg Pachyrrhizin (III) wurden mit 71 mg 30% Pd-Norit in 10 ml Essigsäure-Dimethylformamid wie oben hydriert. Nach der Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff kam die Hydrierung zum Stillstand. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators wurde die Lösung im Vak. auf zirka ein Viertel eingeengt, erwärmt und tropfenweise mit heißem Wasser versetzt, bis in der Hitze Kristalle erschienen. Nach längerem Stehen saugte man die verfilzten, farblosen Nadeln ab. Ausbeute 90%. Zur Reinigung wurde im Hochvak. bei 200° sublimiert und dann aus Aceton-Alkohol mehrmals umkristallisiert. Zur Analyse wurde nochmals sublimiert. Schmp. der farblosen Nadeln und Prismen des Dihydro-pachyrrhizins (V) 215,5 bis 217,5°.

$C_{19}H_{14}O_6$ (338,30). Ber. C 67,45, H 4,17, OCH_3 9,17.
Gef. C 67,13, 67,32, H 4,34, 4,49, OCH_3 9,28, 9,35.

Keine C-Methylgruppe.

UV- und IR-Spektrum siehe theoretischer Teil. Der Nachweis der Lactongruppierung im Dihydropachyrrhizin (V) wurde auf dieselbe Weise geführt wie beim Pachyrrhizin.

Aufspaltende Methylierung von Dihydropachyrrhizin (V)

300 mg Dihydropachyrrhizin wurden in 15 ml 3%iger äthanol. Kalilauge gelöst und, wie beim Pachyrrhizin beschrieben, der Alkohol mit Wasser verdrängt. Dann wurde mit 100fachem Überschuß an Dimethylsulfat methyliert, wobei ein flockiger Niederschlag ausfiel. Nach dem Ansäuern wurde mit Methylenchlorid-Äther durchgeschüttelt und über Nacht stehengelassen. Anschließend hat man erschöpfend mit Äther-Methylenchlorid-Gemisch ausgezogen und der organischen Phase die sauren Anteile mit verd. Sodalösung entzogen. Diese wurde wieder angesäuert, mit Methylenchlorid-Äther ausgeschüttelt, der Auszug getrocknet und abgedampft. Die den Neutralteil enthaltenden organischen Phasen hat man abgedampft und den Rückstand mit alkohol. Kalilauge verseift. Die Aufarbeitung wurde, wie beim Pachyrrhizin beschrieben, vorgenommen und die sauren Anteile mit der ersten Säurefraktion vereinigt.

Die rohe Säure hat man nach dem Lösen in wenig Methylcellosolve mit äther. Diazomethanlösung methyliert. Dann hat man mit Äther verdünnt, die äther. Lösung mit Wasser und Sodalösung gewaschen und nach dem Trocknen eingedampft. Der Rückstand wurde über neutralem Aluminiumoxyd (bei 115° getrocknet) in Benzol mit 3% Methylenchlorid chromatographiert. Die Fraktionen, welche im UV keine Fluoreszenz zeigten, wurden vereinigt, bei 170 bis 200° unter 0,01 mm destilliert und das erhaltene Produkt aus Methanol-Aceton-Alkohol umkristallisiert. Die farblosen Prismen schmolzen bei 158 bis 159°. Es handelt sich um den Ester VI.

$C_{21}H_{20}O_7$ (384,37). Ber. C 65,62, H 5,24, OCH_3 24,22.
Gef. C 65,31, H 5,22, OCH_3 24,07.

Oxydation von Dihydro-pachyrrhizin (V) nach *Lemieux-Rudloff*[10]

107 mg Dihydro-pachyrrhizin wurden in 5 ml warmer 5%iger methanol. Natronlauge gelöst. Dann hat man das Methanol durch Abdampfen mit Wasser verdrängt und die wäßr. Lösung mit 8 Formelgewichten Natriumperjodat in Wasser versetzt. Mit 1 n HCl wurde auf pH $\sim$ 7,5 gebracht und nach Zugabe von 8,5 mg Kaliumpermanganat über Nacht stehengelassen. Nach dem Ansäuern wurde im Extraktor mit Äther extrahiert, aus

dem Extrakt die sauren Anteile mit Sodalösung ausgeschüttelt und die äther. Lösung nach dem Trocknen eingedampft. Der Rückstand lieferte durch Sublimation bei 100° unter 0,01 mm farblose Kristalle, die nach weiterer fraktionierter Sublimation bei 109° schmolzen. Die in sehr kleiner Ausbeute erhaltene Substanz gab in wäßr.-alkohol. Lösung eine deutlich rotbraune Eisen(III)-chlorid-Reaktion, die Mischprobe mit 6-Hydroxy-cumaran-5-aldehyd (IX) schmolz ohne Erniedrigung.

Ozonisierung von Dihydro-pachyrrhizin (V)

78 mg Dihydro-pachyrrhizin wurden in 8 ml Chloroform und 0,4 ml Methanol gelöst und bei − 20° mit 2,5 Molen einer 1%igen Ozon-Sauerstoff-Mischung behandelt. Die farblose, stark fluoreszierende Lösung hat man mit Wasser $1^1/_2$ Stdn. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Sättigen mit NaCl hat man erschöpfend mit Methylenchlorid-Äther ausgezogen, die organische Phase mit verd. Sodalösung gewaschen und nach dem Trocknen eingedampft. Aus dem Rückstand erhielt man durch Sublimation bei 100° unter 0,01 mm 5 mg (13,4%) 6-Hydroxy-cumaran-5-aldehyd (IX), der nach dem Umlösen aus Methanol bei 109° schmolz. Die Mischprobe mit authentischem Vergleichsmaterial[15] schmolz ohne Depression. Auch in den Farbreaktionen mit Eisen(III)-chlorid und in den IR-Spektren (KBr) konnte zwischen dem synthetischen und dem Abbauprodukt kein Unterschied festgestellt werden. Eine weitere kleine Menge dieses Aldehyds erhielt man nach Verseifung des Destillationsrückstandes mit 10%iger methanol. Kalilauge und üblicher weiterer Aufarbeitung.

Oxydation der Säure IV nach *Lemieux-Rudloff*[10]

20 mg der Säure IV wurden in 20 ml verd. Sodalösung gelöst und mit einer gesättigten Lösung von 100 mg Natriumperjodat in Wasser versetzt. Anschließend brachte man die Reaktionsmischung mit 1 n HCl auf pH ~ 7,5, setzte 2 mg $KMnO_4$ zu und ließ 12 Stdn. bei 20° stehen. Nach dem Ansäuern wurde mit Methylenchlorid-Äther-Gemisch ausgeschüttelt. Die sauren Anteile hat man der organischen Phase mittels Sodalösung entzogen, den Sodaauszug angesäuert und mit Methylenchlorid-Äther ausgeschüttelt. Der nach dem Trocknen und Abdampfen des Extraktes erhaltene Rückstand wurde bei 0,01 mm fraktioniert sublimiert. Bei 80 bis 120° erhielt man farblose Kristalle, darauf folgte etwas orangegelbes Öl. Die farblosen Kristalle (4 mg) schmolzen nach mehrmaliger fraktionierter Sublimation bei 151°; die Mischprobe mit 6-Methoxy-piperonylsäure (VII) schmolz ohne Depression. Das Öl kristallisierte beim Anreiben mit Chloroform in roten Prismen, die nach weiteren Sublimationen bei 264 bis 266° (unkorr.) schmolzen. Sie stellen das substituierte Maleinsäureanhydrid VIII dar (Schmp. und Mischschmp.).

Aus der Neutralfraktion erhielt man durch Sublimation bei 75 bis 90° unter 0,01 mm farblose Kristalle in sehr kleiner Menge, die nach nochmaliger Sublimation bei 84 bis 85° schmolzen. Die Verbindung gab keine Eisen(III)-chlorid-Reaktion, sondern erwies sich auf Grund des Schmp., Mischschmp. und des IR-Spektrums (KBr) identisch mit dem synthetischen 6-Methoxy-cumaron-5-aldehyd (XI).

Synthese des 2-Methoxy-4,5-methylendioxy-phenylmaleinsäure-anhydrids (VIII)

1-Nitro-2-methoxy-4,5-methylendioxy-benzol (XII): a) 3,6 g 6-Methoxy-piperonylsäure[11] wurden in 40 ml Eisessig suspendiert und unter ständigem

Rühren langsam mit 3,5 ml konz. Salpetersäure versetzt. Das Reaktionsgemisch erwärmte sich auf 38°, wobei eine homogene, sich langsam gelb färbende Lösung entstand. Beim Abkühlen begann sich die Nitroverbindung XII kristallin auszuscheiden. Sie wurde nach längerem Stehen abgesaugt, mit Wasser gewaschen und im Vak. getrocknet. Ausbeute 2,9 g (80%); Schmp. nach dem Umkristallisieren aus Alkohol 140 bis 141°.

$C_8H_7O_5N$ (197,14). Ber. C 48,74, H 3,58. Gef. C 48,54, H 3,67.

b) 180 mg 1-Nitro-2-hydroxy-4,5-methylendioxy-benzol[13] in 0,6 ml Toluol wurden mit 0,11 g fein zerriebenem Natriumcarbonat versetzt und bei 100° unter ständigem Schütteln allmählich 0,14 g Dimethylsulfat hinzugefügt. Nach 6stünd. Erhitzen auf 110° ließ man erkalten, verdünnte mit Methylenchlorid und schüttelte mit verd. Natronlauge aus. Der nach dem Trocknen und Abdampfen der organischen Phase erhaltene Rückstand wurde im Hochvak. bei 110 bis 120° sublimiert. Man erhielt 50 mg gelbe Prismen, die nach dem Umlösen bei 140 bis 141° schmolzen und bei der Mischprobe mit dem nach a) bereiteten Produkt XII keine Depression zeigten.

1-Amino-2-methoxy-4,5-methylendioxy-benzol (XIII): 50 mg der Nitroverbindung XII wurden in 20 ml Alkohol unter Erwärmen gelöst und anschließend mit 23 mg 30% Pd-Norit unter Normaldruck hydriert. Die Wasserstoffaufnahme war nach 30 Min. beendet. Der Wasserstoff in der Schüttelente wurde durch Stickstoff verdrängt; dann wurde vom Katalysator abgesaugt und im Vak. eingedampft. Der Rückstand ging bei 100° unter 0,01 mm als farbloses Öl über und erstarrte beim Anreiben mit Äther sofort. Ausbeute 40 mg (93%); Schmp. 56°. Das Amin XIII oxydiert sich an der Luft leicht, so daß bei seiner Herstellung alle Operationen möglichst unter Sauerstoffausschluß auszuführen sind.

$C_8H_9O_3N$ (167,16). Ber. C 57,48, H 5,43. Gef. C 57,62, H 5,45.

2-Methoxy-4,5-methylendioxy-phenylmaleinsäureanhydrid (VIII): Aus dem Amin XIII hat man in Methanol mit methanol. Salzsäure das ebenfalls wenig beständige, kristallisierte Chlorhydrat bereitet und aus Alkohol umkristallisiert. 90 mg dieses Chlorhydrats wurden in wenig Wasser suspendiert, mit 1,7 Äquival. verd. Salzsäure versetzt und bei 0° mit der berechneten Menge 30%igen Natriumnitritlösung diazotiert. Unter Umschütteln hielt man solange bei 0°, bis sich eine klare Lösung ausgebildet hatte. Dann wurde 1 Mol Maleinimid in 2 ml Aceton, 2,4 Äquival. festes Natriumacetat und dann 0,25 Äquival. Cu_2Cl_2 in wenig Wasser zugesetzt und der Ansatz über Nacht stehengelassen. Es entwickelten sich 6 ml (56%) Stickstoff. Die Lösung hat man mit Wasser verdünnt, das Aceton im Vak. entfernt und mit 5%iger Natronlauge solange gekocht, bis kein Ammoniak mehr entwickelt wurde. Nach dem Erkalten wurde angesäuert, mit Äther-Methylenchlorid ausgeschüttelt und der Auszug in üblicher Weise aufgearbeitet. Bei der Hochvakuumsublimation erhielt man nach einem beträchtlichen Vorlauf 23 mg (11%) des gewünschten Stoffes VIII, der zur Reinigung aus Toluol unter Zusatz von Essigsäureanhydrid umgelöst und zur Analyse nochmals im Hochvak. sublimiert wurde. Schmp. der roten Prismen oder Platten 264 bis 266°.

$C_{12}H_8O_6$ (248,19). Ber. C 58,07, H 3,25. Gef. C 57,84, H 3,29.

6-Methoxy-cumaran-5-aldehyd (X): 123 mg 6-Hydroxy-cumaran-5-aldehyd (IX)[15] hat man in 1 ml 10%iger Kalilauge gelöst und bei 70° portionen-

weise mit 10 Äquival. Dimethylsulfat und der berechneten Menge 10%iger Kalilauge unter Rühren versetzt. Anschließend rührte man 30 Min. bei 70°, extrahierte nach dem Erkalten mit Äther und arbeitete den Extrakt in üblicher Weise auf. Nach Sublimation bei 100 bis 110° unter 0,01 mm erhielt man farblose derbe Kristalle vom Schmp. 121°.

$C_{10}H_{10}O_3$ (178,18). Ber. OCH_3 17,41. Gef. OCH_3 17,79.

6-Methoxy-cumaron-5-aldehyd (XI): 64 mg des obigen Aldehyds X hat man in 4 ml Tetrachlorkohlenstoff mit 1 Mol N-Bromsuccinimid und einer Spur Dibenzoylperoxyd versetzt. Die Lösung färbte sich anfangs gelb, worauf Succinimid ausfiel und sie wieder farblos wurde. Dann hat man 40 Min. am Rückfluß erhitzt, nach dem Erkalten filtriert, das Filtrat im Vak. eingedampft und den Rückstand 3 Stdn. mit Dimethylanilin auf 200° erhitzt. Anschließend nahm man in Äther auf, befreite die äther. Lösung von der Base durch Ausschütteln mit 2 n H_2SO_4, dampfte die getrocknete Lösung ein und destillierte den Rückstand bei 90 bis 95° unter 0,01 mm. Das erhaltene gelbe Öl, das beim Abkühlen erstarrte, wurde in Benzol-Pentan 1 : 4 an wenig neutralem Aluminiumoxyd chromatographiert. Die mit Benzol eluierten, scharf schmelzenden Mittelfraktionen hat man nochmals im Hochvak. sublimiert. Schmp. des farblosen 6-Methoxy-cumaron-5-aldehyds (XI) 84°. Ausbeute 8 mg (13%).

$C_{10}H_8O_3$ (176,16). Ber. C 68,18, H 4,58. Gef. C 67,92, H 4,67.

Wir danken dem Schweiz. Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung sowie der Firma *Hoffmann-La Roche*, Basel, für die finanzielle Unterstützung dieser Arbeit bestens.

Über die Fermentpolymerisation. I*

Die Bildung von Dextran

Von

F. Patat

Aus dem Institut für Chemische Technologie der Technischen Hochschule München

(Eingegangen am 10. Juli 1957)

Die experimentellen Ergebnisse fremder und eigener Versuche über die Bildung von Dextran werden zusammengestellt und durch ein Reaktionsschema, das widerspruchsfreier ist als die bisher vorgeschlagenen, gedeutet.

1. Der Reaktionstyp der Fermentpolymerisation

Die Bildung von Dextran aus Saccharose und Dextransucrase nach der Bruttoformel

$$n\ \text{Saccharose} \rightarrow \underset{\text{Dextran}}{(\text{Glucose})_n} + n\ \text{Fructose}$$

qualifiziert sich in kinetischer Hinsicht als Polymerisation. An einem Startschritt, in dem durch das Enzym die Saccharose in einen Glucosylrest und Fructose gespalten wird, schließt sich das Wachstum zu hochpolymeren Polyglucosen an, deren Molekulargewichte wohl durch Zusätze beeinflußt werden können, die aber keine Zwischenstufen im Wachstumsprozeß erkennen lassen. In einer Hinsicht weicht diese Fermentpolymerisation jedoch in Analogie zu anderen Fermentreaktionen von den in den letzten 20 Jahren bevorzugt studierten Polymerisationen ab. Diese Polymerisationen sind dadurch charakterisiert, daß in einem Startschritt ein Radikal, Anion oder Kation, kurz, ein wachstumsfähiger Keim gebildet wird und dieser aktive Keim im Polymerisationsmilieu wächst,

* *Fritz Wessely* zum 60. Geburtstag in Freundschaft und Verbundenheit zugeeignet.

bis er vernichtet wird. Während des Polymerisationsablaufes existieren also eine große Zahl von aktiven wachsenden Polymeren, die unabhängig von ihrer Bildungsgeschichte sich durch ihre erhöhte Reaktionsfähigkeit von den Ausgangs- und Endprodukten unterscheiden. Wir wollen diesen Polymerisationstyp als „Keimtyp" bezeichnen.

Bei Fermentpolymerisationen ist das Wachstum mit dem Enzym, das den Start injiziert, gekoppelt. Das Polymerisationsgeschehen spielt sich am Enzym so ab, daß ein neues „Monomeres" an die am Enzym haftende, bereits gebildete Polymerkette geknüpft wird. Was im Polymerisationsmilieu auftritt, sind nur fertig gebildete inaktive Polymere. Aus dem Enzymkomplex werden die fertigen Polymeren wie aus der Spritzdüse herausbefördert oder geprägt; wir wollen daher diesen Polymerisationstyp als „Prägungstyp" bezeichnen.

Er gewinnt seit kurzem über den Spezialfall der Fermentpolymerisation hinaus dadurch Bedeutung, daß die neuen von *Ziegler* und *Natta* gefundenen Polymerisationskatalysatoren offensichtlich auch nach diesem Typ arbeiten und wohl auch eine Reihe der früher als Anionpolymerisation klassifizierten Polymerisationen hierher gehören.

2. Experimentelle Ergebnisse der Dextransynthese

Die aufschlußreichsten Befunde über die Dextranbildung mit Dextransucrase aus *Leuconostoc mesenteroides*, NRRL, B 512, verdanken wir Bemühungen amerikanischer Forscher, das Molekulargewicht von nativem Dextran durch Zusätze zu beeinflussen, speziell soweit zu erniedrigen, daß es unmittelbar als „klinisches Dextran" verwendet werden kann. Die dabei ermittelten Ergebnisse, die von 12 Forschern in einer gemeinsamen Arbeit[1] abgeglichen wurden und die wir bestätigen und in quantitativer Hinsicht erweitern konnten, sind folgende:

1. Aus der Herstellung von Dextransucrase ergeben sich keine Hinweise auf das Vorliegen mehrerer Fermente. Alle diesbezüglichen Versuche deuten auf nur ein Ferment hin. Diesen Befund konnten wir nicht nur unmittelbar bestätigen, sondern auch mittelbar durch die Verfolgung der Dextranbildung bei Zerfallstemperaturen, siehe weiter unten.

2. Das native Dextran aus Normalansätzen (bis 10% Saccharose, 50 Enzym DSU pro ml, Temperaturen bis 30°, pH = 5) zeigt relativ große Einheitlichkeit und hohes Molekulargewicht unabhängig vom Umsatz.

3. Demgegenüber zeigt Dextran, das unter Zusatz niedrigmolekularer Anteile, sogenannter „primer" gebildet wird, eine breite, niedrige, von

[1] *H. M. Tsuchiya, N. N. Hellman, H. J. Koepsell, J. Corman, C. S. Stringer, S. P. Rogovin, M. O. Bogard, G. Bryant, V. H. Feger, C. A. Hoffman, F. R. Senti* und *R. W. Jackson*, J. Amer. Chem. Soc. **77**, 2412 (1955).

der Primer-Konzentration abhängige Dextrankomponente, neben der hohen nach 2.

4. Werden einfache Zucker als Primer zugesetzt, so entstehen praktisch nur Oligosaccharide, zum Teil erstmalig beschriebene, zum Teil noch unbekannte. Die Bildungsgeschwindigkeit nimmt dabei nach der Art der zugesetzten Zucker in der Reihe Isomaltose, Maltose, α-Methylglucosid, Glucose, Fructose, Galactose stark ab. Sehr viele Zucker (über 20 untersuchte) zeigen keinen Effekt.

5. Die Steigerung der Saccharose über 10% hinaus bis 70% ergibt steigende Mengen von niedrigmolekularem Dextran und Oligosacchariden.

6. In allen Fällen tritt neben Dextran freie Glucose auf, die normalerweise nur 1% beträgt, in Extremfällen aber auch ein Vielfaches (10% und mehr) ausmachen kann.

7. Der Einfluß der Temperatur und der Enzymkonzentration auf die Molekulargewichtsverteilung zeigt bei hohen Temperaturen (30° C) ein deutliches Anwachsen der niedrigmolekularen Komponente bei hohem Enzymgehalt, aber keine Depolymerisationswirkung, wenn nach Beendigung der Synthese frisches Dextran zugesetzt wird. Bei niedriger Temperatur hat die Menge der Dextransucrase praktisch keinen Einfluß auf die Molekulargewichtsverteilung, auch wenn sie zwischen 1,25 und 160 DSU. Fermenteinheiten pro ml Reaktionslösung variiert wird. Der hochmolekulare Anteil wird aber bei 15° gegenüber dem niedrigmolekularen kleiner gefunden.

Zur Beweiskraft dieser experimentellen Befunde ist freilich zu bemerken, daß die Aussagen über die Molekulargewichtsverteilung keineswegs quantitativer Natur sind, da ihre Ermittlung auf Grund von Fällkurven mit Methylalkohol erfolgte und in keinem Fall eine eindeutige Molekulargewichtsbestimmung durchgeführt wurde[2].

8. Da wir aus Absorptions- und Lichtstreuungsmessungen zeigen konnten[3], daß bei niedrigen Temperaturen entsprechende Dextrane bei gleichem Molekulargewicht einen 50- bis 100fachen zweiten Virialkoeffizienten aufweisen, also wesentlich gestreckter gebaut sind als die Hochtemperaturdextrane und ein besseres Lösungsvermögen aufweisen, sind speziell Aussagen über Unterschiede in der Molekulargewichtsverteilung bei verschiedenen Temperaturen, wie in 7 beschrieben, kaum stichhaltig zu diskutieren.

9. Bei Verfolgung der Dextransynthese bei Temperaturen über 30° C ergeben Zusätze von verdünnten Dextranlösungen zu den Synthesegemischen eine deutliche Umsatzsteigerung. Die thermische Beständigkeit der Dextransucrase ist abhängig von der Menge des vorhandenen

[2] Über eine Zusammenfassung quantitativer Messungen „Zur Struktur der Dextrane" siehe *H. P. Frank* und *H. Mark*, Mh. Chem. **85**, 307 (1954).

[3] Versuche mit *H. Frömbling*.

Dextrans und kann durch entsprechende Zusätze erheblich gesteigert werden[4].

10. Die Umsatzsteigerung bei Zusatz von Dextran zu Synthesegemischen ist abhängig von der Menge des zugesetzten Dextrans in einer Art, die auf ein Gleichgewicht zwischen gebildetem Dextran und Dextran-Enzym-Komplex hindeutet. Dabei zeigen Dextrane verschiedenen Molekulargewichtes die gleiche Wirkung, wenn sie etwa in gleichen Gewichts- und nicht Molkonzentrationen zugesetzt werden. Die Wirkung ist verschieden groß je nach der Bildungstemperatur des zugesetzten Dextrans sowie seiner weiteren Verarbeitung und Aufbewahrung (Alterungseffekte)[4].

11. Ebenso zeigte die kinetische Analyse, daß die Dextranbildung bei niedrigen Saccharosekonzentrationen im gesamten Temperaturgebiet, in dem die Dextransucrase stabil ist, nach *Michaelis* und *Menten* beschrieben werden kann, woraus auf ein Gleichgewicht zwischen dem Enzym und der Saccharose einerseits und einem Enzym-Saccharose-Komplex anderseits geschlossen werden muß[5].

3. Diskussion des Reaktionsablaufes

Der Reaktionsablauf der Dextranbildung wurde zunächst analog den anderen Fermentkatalysen gedeutet, bei denen durch Übertragung von Monosacchariden Oligosaccharide entstehen[6, 7, 8].

Die Saccharose S reagiert danach mit dem Enzym Dextransucrase E unter Abspaltung von Fructose F zu einem Glucosyl-Enzymkomplex EG. Mit diesem reagiert ein polymerer Zucker P und bildet unter Addition des Glucosylrestes das Enzym zurück.

$$\begin{aligned} &1. \quad S + E \rightarrow EG + F, \\ &2. \quad EG + P_n \rightarrow P_{n+1} + E. \end{aligned} \qquad \text{(I)}$$

In der oben erwähnten zusammenfassenden Arbeit von *Tsuchiya* und anderen[1] wird bereits darauf hingewiesen, daß speziell die Befunde 2 und 7 mit diesem Reaktionsschema nicht in Einklang zu bringen sind. Die Reaktion nach 2 müßte in allen Fällen eine vom Umsatz abhängige Molekulargewichtsverteilung ergeben, da ja sämtliche Polymerisationsstufen durchlaufen werden und in steigendem Maße Fructose gebildet wird, die durch Bildung von Oligosacchariden das mittlere Molekulargewicht drücken sollte. Auch ein Einfluß der Enzymkonzentrationen auf die Molekulargewichtsverteilung bleibt nach Schema (I) unerklärbar.

---

[4] Versuche mit *H. Ringelmann*.
[5] Versuche mit *H. Meyer*.
[6] *E. H. Fischer, L. Kohtes* und *J. Fettig*, Helv. Chim. Acta **34**, 1132 (1951).
[7] *K. Wallenfels*, 4. Colloquium Moosbach, Springer-Verlag. 1953.
[8] Als Übersicht siehe *J. Edelmann*, Adv. Enzymol. **17**, 221 (1956).

Die größte Schwierigkeit scheint uns aber in der Deutung der hohen Molekulargewichte zu liegen, wonach eine steigende Affinität des Akzeptormoleküls mit steigendem Molekulargewicht anzunehmen wäre, um die hohen Molekulargewichte bis 10^9 zu erklären. Präziser gesagt: die Beantwortung der Frage, auf Grund welcher Eigenschaften das Enzym erkennen soll, ob es seinen Glucosylrest an ein 100gliedriges oder 10^6gliedriges Glucosepolymeres knüpft. Nach unserem derzeitigen Wissen über das Wachstum von Polymerisationsketten kann die Reaktionsgeschwindigkeit des Verknüpfungsschrittes nach wenigen Gliedern praktisch kaum mehr verschieden sein.

Tsuchiya und andere schlagen daher einen der üblichen Polymerisation analogen Kettenmechanismus vor, bei dem aber das „synthetisierende" Enzym in Verbindung mit dem Polysaccharid bleibt[1] und „das Dextran als wesentlicher Bestandteil der wirksamen Dextransucrase" erscheint[9] in Übereinstimmung mit früheren allgemeinen Vorschlägen von *Stacey*[10] und *Hehre*[9].

In einem Primärschritt bildet sich dabei ein Enzymakzeptorkomplex, das Wachstum erfolgt durch dessen Reaktion mit Saccharose, wobei ein Glucosylrest auf die Akzeptorkette übertragen wird. Der Abbruch erfolgt durch Dissoziation des Enzyms von der Akzeptorkette. Die Kettenübertragung soll so zustande kommen, daß das Enzym von einer Akzeptorkette zu einer anderen überwechselt. Mit der gleichen Bedeutung der Buchstaben wie oben ergibt sich auf diese Weise die Reaktionsfolge (II).

1.	$P_n + E \rightarrow P_n E$		Start
2.	$P_n E + S \rightarrow P_{n+1} E + F$ usf.	(II)	Wachstum
3.	$P_{n+1} E \rightarrow P_{n+1} + E$		Abbruch
4.	$P_n E + P_i \rightarrow P_i E + P_n$		Übertragung

Mit diesem Mechanismus lassen sich die Befunde 1 bis 6 von *Tsuchiya* und anderen besser deuten als mit der Reaktionsfolge (I). Das Schema (II) erfordert aber auch die Zusatzannahme, daß die Übertragungsreaktion um so seltener geschieht, je größer das Molekulargewicht des Akzeptormoleküls ist, bzw. je länger der Akzeptor im Enzymkomplex bereits gewachsen ist. Das Enzym muß also eine „Affinitätswitterung" besitzen, eine Annahme, die für einen Enzymakzeptorkomplex zwar nicht so schwer erklärbar wäre, wie die nötige Selektivität von Akzeptorpolymeren mit steigendem Molekulargewicht für die Reaktionsfolge (I), aber doch recht problematisch wird, wenn man den von uns ermittelten Befund 8 bedenkt. Aus ihm geht hervor, daß der Verknüpfungsschritt der Glucosylreste mit

[9] *E. J. Hehre*, Adv. Enzymol. **11**, 297 (1951).
[10] *M. Stacey*, Chem. and Ind. **62**, 110 (1943).

schon gebildeten polymeren Zuckern offensichtlich nicht besonders selektiv geschieht, wie die Formänderung des Moleküls mit sinkender Temperatur zeigt, oder — anders ausgedrückt — wie der andere Verzweigungsgrad zeigt, den die Glucosen bei niedrigerer Temperatur aufweisen.

Ferner kann der Befund 7 nur zum Teil und mit einer weiteren Zusatzannahme verstanden werden. Der größere Teil Niedrigpolymerer bei 15° C gegenüber 30° weist auf höhere Wirkung zugesetzter Primer-Moleküle hin, die nur so zustande kommen kann, daß das Verhältnis Übertragungs- zu Wachstumsgeschwindigkeit bei niedriger Temperatur zugunsten der Übertragung verschoben wird. Die Wachstumsgeschwindigkeit müßte also rascher mit der Temperatur abnehmen als die Übertragungsgeschwindigkeit und somit das intramolekulare Wachstum eine höhere Aktivierungshemmung aufweisen als die intermolekulare Übertragung. Die verschiedene Wirkung der Enzymkonzentration auf die Molekulargewichtsanteile bei 30° bleibt unklar. Ebenso lassen sich die von uns erhobenen Befunde 10 und 11, die auf Gleichgewichte sowohl zwischen Saccharose als auch den gebildeten und abgewandelten Polyzuckern (primer) mit dem aktiven Enzymkomplex hinweisen, nur durch weitere Zusatzannahmen deuten.

Auch schon *Tsuchiya* und andere sehen die Reaktionsschemen nur als vorläufig an und *Edelmann*[8] betont in seiner zusammenfassenden Arbeit, daß ohne weiteres Versuchsmaterial kaum zwischen den Reaktionsfolgen (I) und (II) entschieden werden bzw. darüber Zuverlässiges ausgesagt werden kann, wie weit diese Folgen im Fall der Dextranpolymerisation modifiziert werden müssen.

Wie unter 11 ausgeführt, zeigt die Bruttoreaktion der Dextranbildung bei kleinen Saccharosekonzentrationen den für Fermentreaktionen üblichen Verlauf nach *Michaelis* und *Menten* und ist damit durch die Reaktionsfolgen des Schemas 2 nicht ohne einschneidende Zusatzannahmen zu deuten. Uns soll vorerst nur die niedrige Gesamtordnung der Dextranbildung interessieren, die auch von kinetischer Seite her darauf hinweist, daß die Fructoseabspaltung und Dextranbildung kaum in einem Reaktionsschritt geschehen, sondern voneinander unabhängig verlaufen dürfte. Dafür sprechen auch die vielen gefundenen Möglichkeiten der Beeinflussung des Reaktionsablaufes und der Gestalt und Größe des gebildeten Dextrans, die im vorhergehenden Abschnitt aufgeführt sind. Speziell die unter 9 bis 11 beschriebenen Befunde sowie die mit Primer-Zusätzen weisen darüber hinaus auf Gleichgewichte zwischen Saccharose und dem reaktionsfähigen Fermentkomplex einerseits sowie zwischen diesem und verschiedenen als Akzeptor wirkenden Zusätzen anderseits hin. Diese beiden Gruppen von Gleichgewichten unterscheiden sich dadurch, daß das Saccharosegleichgewicht einer eindeutigen Reaktion vorgelagert ist, während die vielfache Variation des Reaktionsgeschehens durch Zu-

gabe von Akzeptoren kaum allein durch die Empfindlichkeit der Verknüpfungsreaktion gegenüber diesen Akzeptoren erklärt werden kann. Führt doch die Verknüpfungsreaktion schon unter einfachen Normalbedingungen je nach der Temperatur zu verschiedenartigen Endprodukten (Befund 8 des vorigen Kapitels).

Entsprechenderweise werden wir also für die Spaltungsreaktion der Saccharose den Schritt 1 von Schema (I) ansetzen. Der Abreaktion des gebildeten Glucosylfermentkomplexes muß aber irgendein Reaktionsschritt vorgelagert sein, in dem dieser Komplex mit den gebildeten bzw. zugesetzten Zuckern oder Primern in Austausch treten kann. Wir sehen diese Austauschmöglichkeit in einem Adsorptionsgleichgewicht am aktiven Fermentkomplex, wobei keine chemische Bindung des Dextrans bzw. der Zusätze mit dem Ferment notwendig ist. Dextran und Zusätze reagieren nicht unmittelbar mit dem Enzymglucosylkomplex, sondern werden zunächst adsorbiert, wobei die höheren Polymeren die niedrigmolekularen Anteile verdrängen werden. Je größer das Zuckerpolymere also ist, um so besser wird es adsorbiert und um so größer ist seine Chance, zu wachsen. Die wachsende Kette braucht dabei nicht am Ferment eingespannt zu bleiben, wie nach Schema (II), sie kann nach jedem Wachstumsschritt abgebrochen werden, hat aber, je größer sie ist, dadurch, daß sie adsorbiert bleibt, die um so bessere weitere Wachstumschance.

Zu den beiden Reaktionsschritten, dem spezifischen der Saccharosespaltung und dem unspezifischen des Polyzuckeraufbaues, des Schemas (I), haben wir somit im einfachsten Fall zwei Gleichgewichtsbedingungen, eines zwischen Saccharose und Enzym, und ein Adsorptionsgleichgewicht der vorhandenen Zucker mit dem Enzym, in Betracht zu ziehen.

Schematisch ausgedrückt erhalten wir

$$\begin{aligned} &\text{die Reaktionsschritte} && \mathrm{ES} \rightarrow \mathrm{GE} + \mathrm{F}, && (1)\\ &&& \mathrm{EG} + \mathrm{P}_n \rightarrow \mathrm{E} + \mathrm{P}_{n+1} && (2)\\ &\text{und die Gleichgewichte} && \mathrm{E} + \mathrm{S} \rightleftharpoons \mathrm{ES}, && (3)\\ &&& \mathrm{E} + \mathrm{P}_n \rightleftharpoons \mathrm{EP}_{n_{ads}}. && (4) \end{aligned} \qquad \text{(III)}$$

Will man der gefundenen stabilisierenden Wirkung von Dextran auf die Enzymaktivität noch explizit Rechnung tragen, so müßte der adsorbierte Polyzucker mit dem Enzym reagieren, bevor der Glucosylrest angeknüpft werden kann, schematisch nach

$$\mathrm{E\,P}_{n_{ads}} \rightarrow \mathrm{E\,P}_n. \qquad (5)$$

Dieses bei jedem Schritt alternierende Wachstum weist auch auf eine recht einfache Möglichkeit der vorliegenden Fermentkatalyse hin. In der Spaltungsreaktion wird vom Katalysator ein Wasserstoffatom — wahrscheinlich als Ion — an die Fructose abgegeben und diese abgespalten.

Im Wachstumsschritt gibt der Zucker, an den das Glucosyl geknüpft wird, das Wasserstoffatom an das Ferment unter seiner Freisetzung zurück. Das diskutierte Adsorptionsgleichgewicht sorgt dafür, daß der für die Wachstumsreaktion nötige Polyzucker entsprechend seiner Adsorptionsfähigkeit zur Verfügung steht. Diskutiert man einen definierten Enzympolymerkomplex nach Reaktion (5), so kann selbstverständlich dieser Reaktionsschritt analog Schema (II) auch die Reaktionsfolge einleiten.

Mit diesem vorgeschlagenen Schema lassen sich sämtliche bis jetzt an der Dextranpolymerisation erhobenen Befunde ohne weitere Zusatzannahme zwanglos deuten. Man versteht das uniforme Wachstum zu hohem Molekulargewicht in den Fällen, in denen keine größeren Mengen (Konzentration!) von Primern zugesetzt sind, durch die stetig wachsende Adsorbierbarkeit der Zuckerpolymeren mit steigendem Molekulargewicht und dadurch bedingte größere Reaktionsschance. Auch die von uns ermittelten Gleichgewichtsbefunde ergeben sich aus dem der Saccharosespaltung vorgelagerten Gleichgewicht mit Saccharose und dem Adsorptionsgleichgewicht. Der von *Tsuchiya* und anderen gefundene Unterschied in der Enzymwirkung bei 15 bis 30° folgt aus dem Temperatureinfluß auf das Adsorptionsgleichgewicht, wonach sich die Unterschiede verlieren, je tiefer die Temperatur wird. Es soll aber nochmals darauf hingewiesen werden, daß die genaue Diskussion dieser Befunde erst nach Vorliegen stichhaltiger Molekulargewichtsverteilungen möglich ist.

Abschließend soll noch darauf hingewiesen werden, daß die Reaktionsfähigkeit des Glucosylenzymkomplexes selbstverständlich verschieden sein wird, je nachdem der zu knüpfende Zucker die sterischen Voraussetzungen für die Verknüpfung mit dem Glucosylrest am Enzymkomplex besitzt. So wird die gefundene gute Wirkung einiger niedriger Zucker, wie Isomaltose, und das Ausbleiben der Reaktion mit anderen verständlich. Diese Reaktionsdifferenzierung und eine mögliche Blockade der Adsorptionszentren sind für die Umsatzmöglichkeiten des Enzymkomplexes in jedem Fall in Betracht zu ziehen. Das von uns gefundene Absinken der Reaktionsgeschwindigkeit bei Zusatz verschieden gealterter Dextrane ist beispielsweise auf beide Effekte zurückzuführen: einmal auf die Verdrängung wachstumsfähiger Zucker vom Enzymkomplex, zum anderen auf dessen geschmälerte Additionsfähigkeit. Das Auftreten von erhöhten Mengen Glucose bzw. niedrigen Oligosacchariden in allen Fällen der gehemmten Dextranbildung zeigt, daß das immer in großem Überschuß vorhandene Wasser (Konzentration!) oder ein anderer in relativ hoher Konzentration vorliegender Akzeptor, z. B. Zucker, als Reaktionspartner mit dem Enzymkomplex einspringen kann.

Das vorgeschlagene Schema (III) gestattet auch, die bisher ermittelten kinetischen Messungen zu deuten. Es erklärt, wie schon erwähnt, die

niedrige Gesamtordnung, das Ansteigen der Bruttogeschwindigkeit bei kleinen Saccharosekonzentrationen und den Abfall der Bruttogeschwindigkeit mit steigender Saccharosekonzentration, indem diese die Dextranbildung zurückdrängt. Der Versuch, die bis jetzt ermittelten Ergebnisse quantitativ durchzurechnen, soll einer weiteren Veröffentlichung vorbehalten bleiben[11].

[11] Über die Fermentpolymerisation II. Kinetik der Dextranbildung. *F. Patat* und *H. Meyer*, Z. Biochem., im Druck.

Die Bestimmung von Verunreinigungen in Samarium- und Europiumoxyden*

Von

A. Brukl und **K. Rossmanith**

Aus dem I. Chemischen Institut der Universität Wien

Mit 4 Abbildungen

(Eingegangen am 17. Juni 1957)

Obwohl im Schrifttum eine Reihe von gediegenen Untersuchungen über die Bestimmung von Verunreinigungen in reinsten Oxyden der Seltenen Erden mit Hilfe der Emissionsspektralanalyse vorliegen, hatten sich bei der praktischen Anwendung dieser Analysenvorschriften Schwierigkeiten ergeben. Es werden erstmalig emissionsspektralanalytische Methoden zur Bestimmung von Samarium in Europium (I) sowie von Neodym in Samarium (II) beschrieben; die in der Literatur für die Bestimmung von Europium in Samarium (III) vorgeschlagenen Methoden wurden überprüft, wobei zwei bisher unbekannte Koinzidenzen nachgewiesen werden konnten. Die Gehaltsbestimmungen reichten bei der Bestimmung von Samarium in Europium bis 0,007%, bei einem mittleren Fehler der Einzelmessung von ± 9%, bei Neodym in Samarium bis 0,03%, mit einem Fehler von ± 7,4%, während Europium in Samarium bis 0,002% bestimmt wurde, wobei der mittlere Fehler ± 7% betrug. Die geschätzte untere Grenze der Empfindlichkeit dürfte für diese drei Bestimmungen bei 0,005%, 0,02% bzw. 0,001% liegen.

Unter den verschiedenen Analysenmethoden, die zur quantitativen Untersuchung von Seltenen Erden Verwendung finden, kommt der Emissionsspektralanalyse besondere Bedeutung zu, da sie eine rasche, empfindliche und einigermaßen genaue Reinheitsprüfung gestattet, für die nur geringe Probemengen von etwa 5 mg notwendig sind. Von den zahlreichen Autoren, die sich mit der Emissionsspektralanalyse dieser

* Herrn Prof. Dr. *F. Wessely* zum 60. Geburtstag!

Elemente befaßten, stellten sich nur wenige die Aufgabe, in Reinerden die Nachbarerden zu bestimmen, da wegen der großen Linienzahl der Seltenen Erdelemente beträchtliche Schwierigkeiten entstehen. Unter diesen sind vor allem *A. Gatterer* sowie *V. A. Fassel* zu erwähnen, die beide auf diesem Gebiet erfolgreich arbeiteten. Da deren Arbeitsweise (ersterer Autor verwendete einen Dreiprismenapparat Steinheil GH, letzterer einen Gitterspektrographen) auf unsere Verhältnisse nicht ohne weiteres übertragbar war, mußten die von ihnen angegebenen Methoden geändert werden.

Bei der Wahl der Arbeitsmethodik war neben entsprechender Empfindlichkeit und möglichst guter Reproduzierbarkeit besonderer Wert auf die Eignung für Serienanalysen zu legen, da diese Untersuchungen zur Verfolgung des Fortschreitens präparativer Reinigungen dienten. Man verwendete daher nicht das Anregungsverfahren von *A. Gatterer*[1], der mit Erdchloridlösungen arbeitete, die auf der Kohle eingedampft wurden, sondern das von *V. A. Fassel*[2] angegebene, bei dem die Probe mit Spektralkohlepulver im Verhältnis 1 : 1 gemischt aus einer Bohrung der Anode verdampft wird. Zu diesem Verfahren kann man direkt die bei den Reinigungen anfallenden Oxyde verwenden, ohne sie vorher in Chloridlösungen überführen zu müssen, eine Methodik, die insbesondere bei der Verarbeitung von als Pulver vorliegenden Standardproben sehr genau und zeitsparend ist. Für die Aufnahmen stand der Spektrograph Hilger Littrow glass and quartz E 478 zur Verfügung, als Gleichstromquelle diente ein aus dem Netz gespeister Transformator und Gleichrichter, während man für die Schwärzungsmessungen das Mikrophotometer Hilger non recording H 451 in Verbindung mit dem Galvanometer FR 300, dem Photomultiplier H 827 und der Verstärkungseinrichtung FA 7 verwendete. Ein Zeitschaltgerät der Firma Fueß gestattete eine genaue Einhaltung der Belichtungszeit.

Für diese Einrichtung erwies sich nach verschiedenen Vorversuchen folgende Arbeitstechnik als geeignet (eventuelle Abweichungen von dieser allgemeinen Arbeitsweise werden bei den einzelnen Bestimmungen angegeben): Die zu untersuchenden Oxydproben wurden mit der gleichen Menge Spektralkohlepulver Ringsdorff B im Verhältnis 1 : 1 zusammengewogen und in einer Achatreibschale vermischt; sie gelangten im Gleichstromdauerbogen von 220 V bei 35 Ohm Vorschaltwiderstand, entsprechend einer Bogenstromstärke von etwa 6 A, zur Anregung, wobei die verwendeten Ringsdorff RW-III-Kohleelektroden (Durchmesser 5,6 mm) folgende Maße aufwiesen: die obere Hälfte der Anode war auf 4,5 mm abgedreht und mit einer Bohrung von 2,5 mm Durchmesser und 2,5 mm Tiefe versehen, welche die Probe aufnahm, während die Kathode nur etwas abgeschrägt wurde. Man arbeitete mit einem Elektrodenabstand von 4 mm mit Zwischenabbildung auf einer verstellbaren Blende (Öffnung normal 4 mm) und Abbildung auf dem Kollimator. Von den auswechselbaren Prismen des Apparats stand stets das Glasprisma in Verwendung, wobei die Einstellung das Wellenlängenbereich von 3600 bis 4800 Å umfaßte; die von Fall zu Fall schwankende Belichtungszeit wird bei den Einzelanalysen angegeben (abhängig von den Verdampfungsbedingungen des untersuchten Erdenpaares), ebenso die ver-

[1] *A. Gatterer* und *J. Junkes*, Spectrochim. Acta **1**, 31 (1939).
[2] *V. A. Fassel* und *H. A. Wilhelm*, J. Opt. Soc. Amer. **38**, 518 (1948).

wendeten Plattensorten, welche entweder Perutz-Gelb- oder -Rotplatten waren. Die Spaltbreite betrug immer 0,01 mm. Die Entwicklung erfolgte thermostatisch bei 20° C ± 0,1° mit 150 ml eines alkalischen Metol-Hydrochinonentwicklers, die Fixierdauer betrug 10 Min.

Die notwendigen Eichmischungen wurden aus hochgereinigtem Grundstoff und reinstem Zusatzoxyd erzeugt, indem man zunächst durch Verdünnung Lösungen geringer Gehalte an Zusatzelement herstellte, die entsprechenden Mengen mit Hilfe von Mikroauswaschpipetten zur salpetersauren Lösung des Grundoxyds zufügte und nach umgekehrter Fällung mit Oxalsäure bei 900° C zum Oxyd verglühte.

Zur Aufstellung der Platteneichkurve erhielten die Platten je ein mit einem Sechsstufenfilter mit bekannten Transmissionen aufgenommenes Eisenspektrum (15 Sek. Belichtungszeit), von dem man eine Linie in der Nähe des Analysenpaares in allen sieben Stufen durchmaß und die Ausschläge des Galvanometers doppelt logarithmisch gegen die Transmissionen des Filters auftrug. Mit Hilfe dieser Kurve wurden die relativen Intensitäten der Linienpaare ermittelt, die relative Intensität des Untergrundes abgezogen und der Quotient der auf Untergrund korrigierten Intensitäten in üblicher Weise doppelt logarithmisch gegen die Konzentration aufgetragen (bezüglich der photometrischen Auswertung vergleiche die Zusammenfassungen von *W. C. Pierce* und *N. H. Nachtrieb*[3] sowie *I. R. Churchill*[4]). Eine Korrektur auf restliche Verunreinigungen wurde, falls nötig, nach *J. Cholak* und *R. V. Story*[5] durchgeführt. Sämtliche Proben gelangten zweifach zur Aufnahme, worauf aus den Doppelbestimmungen das Mittel gezogen wurde. Der mittlere Fehler der Bestimmungen ergab sich nach der von *H. Kaiser* und *H. Spekker*[6] angegebenen Formel $S = \sqrt{\frac{\Sigma s^2}{N-g}}$, wenn S die Abweichungen der Doppelbestimmungen vom Mittel, N die Zahl der Messungen und g die Zahl der Gruppen, also der Doppelbestimmungen, bedeutet. Der mittlere Fehler des Mittelwertes der Doppelbestimmungen beträgt dann bekanntlich den 1,4ten Teil des mittleren Fehlers der Einzelmessung.

Bei der Wahl der Analysenpaare bewährte sich stets das von *A. Gatterer* angegebene und auch von *V. A. Fassel* erprobte Verfahren, eine schwache Linie des Grundelements als Bezugslinie für die Nachweislinie des Zusatzelements zu verwenden. Die Nachweislinie prüfte man meist empirisch auf Koinzidenzen, indem man die Intensitätskurven von Eichmischungen gegen den Gehalt auftrug (vgl. später). Sämtliche Wellenlängenangaben sind dem Spektralatlas von *A. Gatterer* entnommen[7].

I. Die Bestimmung von Samarium in Europium

Die vorliegende Aufgabe bestand darin, Reineuropium, das aus präparativen Elektrolyseversuchen gewonnen worden war, auf Samarium

[3] *W. C. Pierce* und *N. H. Nachtrieb*, Ind. Eng. Chem., Analyt. Ed. **13**, 774 (1941).

[4] *I. R. Churchill*, Ind. Eng. Chem., Analyt. Ed. **16**, 653 (1944).

[5] *J. Cholak* und *R. V. Story*, J. Opt. Soc. Amer. **32**, 502 (1942).

[6] *H. Kaiser* und *H. Spekker*, Z. analyt. Chem. **149**, 46 (1955).

[7] *A. Gatterer* und *J. Junkes*, Atlas der Restlinien der Seltenen Erden. Citta del Vaticano. 1945.

zu untersuchen; letzteres Element war neben Calcium und etwas Blei die einzige in diesen Präparaten nachweisbare Verunreinigung.

Zur Linienauswahl wurden aus hochgereinigtem Europium und reinstem Samarium Eichmischungen hergestellt, die 0,006%, 0,02%, 0,03%, 0,06%, 0,1%, 0,3% und 1% Samariumoxyd zugemischt enthielten, und das Verhältnis der Intensitäten der stärksten Samariumlinien zu denen passend gewählter Bezugslinien, wie oben beschrieben, doppelt logarithmisch gegen die zugemischte Samariumoxydmenge aufgetragen. Als Bezugslinien wählte man solche Linien des Grundmetalls, die der gleichen Ionisierungsstufe angehörten wie die Analysenlinie, die nahe bei dieser lagen und ähnliche Stärke aufwiesen. Bei der Durchführung der Korrektur auf restliche Verunreinigungen ergaben sich für alle untersuchten Linien sehr ähnliche Werte (um 0,007%); eine Koinzidenz erschien daher unwahrscheinlich und wurde vernachlässigt. Folgende letzte Samariumlinien erwiesen sich demnach für den Nachweis dieses Elementes in Europium als geeignet (geordnet nach abnehmender Stärke):

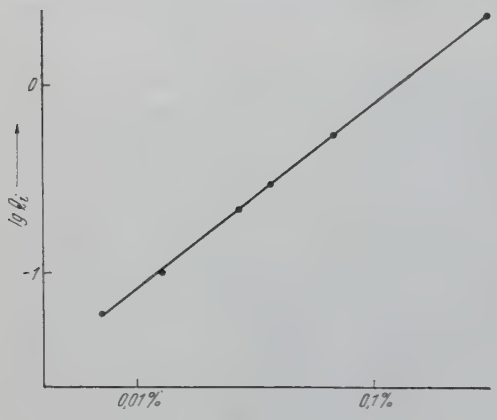


Abb. 1

Linie	Vergleichslinie
Sm 4424,35 II	Eu 4426,41 II (Paar I)
Sm 4280,80 II	Eu 4281,92 II
Sm 4256,40 II	Eu 4255,94[8]

Die Aufnahmebedingungen wählte man wie oben beschrieben, die Belichtungszeit betrug 120 Sek. Zur Analyse erscheint Paar I am besten geeignet, die anderen Nachweislinien koinzidieren offenbar zwar ebenfalls nicht, sind aber schwächer und lieferten weniger gute Kurven; die Abb. 1 zeigt die erhaltene Eichkurve für das Paar I auf Perutz-Gelbplatte. Der mittlere Fehler der Einzelmessung betrug $\pm$ 9%, entsprechend einem solchen des Mittelwertes von $\pm$ 6%; die gleiche Bestimmung auf Perutz-Rotplatten hatte einen mittleren Fehler der Einzelmessung von $\pm$ 13% ergeben, diese Platten bieten demnach in diesem

[8] Nur im Tabellenwerk von *Harrison* verzeichnet.

Falle keine Vorteile. Die Grenze der Empfindlichkeit dürfte unter 0,005% Samariumoxyd liegen.

II. Die Bestimmung von Neodym in Samarium

Samariumoxyd, das präparativen Reinigungen unterworfen worden war, sollte spektralanalytisch auf Neodym untersucht werden. Hierzu wurden aus einem hochgereinigten Produkt Eichmischungen hergestellt, die Neodymoxyd in Konzentrationen von 0,03%, 0,1%, 0,3% und 1% enthielten, auf Perutz-Gelbplatte mit einer Belichtungszeit von 100 Sek. aufgenommen und, wie üblich, empirisch auf Koinzidenzen geprüft; die Linien Nd 4012,25 II und Nd 4303,57 II erwiesen sich als die geeignetsten, wobei letztere Linie unter unseren Versuchsbedingungen die stärkste war. Bis zu der bescheidenen Nachweisempfindlichkeit von etwa 0,02% trat kaum eine Koinzidenz auf, eine Korrektur auf restliche Verunreinigungen wurde vernachlässigt. Die erhaltenen Eichkurven zeigt die Abb. 2, welche die Paare enthält:

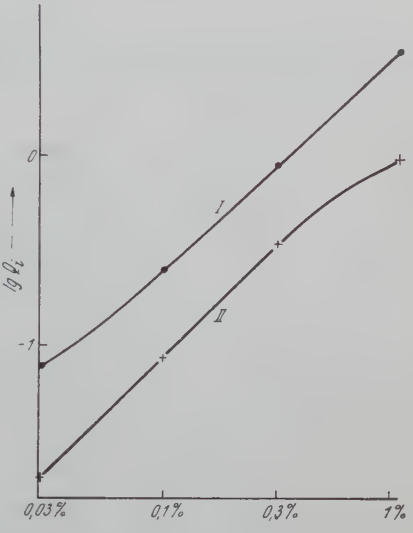


Abb. 2

Nd 4303,57 II/Sm 4299,34 II (Paar I),
Nd 4012,25 II/Sm 4011,72 II (Paar II).

Die Samariumlinie des Paares I wurde stets in dem durch ein Zweistufenfilter geschwächten Teil des Spektrums gemessen, da sie zu stark in Erscheinung trat. Der mittlere Fehler der Einzelmessung betrug $\pm$ 7,4% des Intensitätsquotienten; bei einer Belichtungszeit von 45 Sek. erhielt man etwa die gleiche Kurve, die Empfindlichkeit ist jedoch geringer.

III. Zur Bestimmung von Europium in Samarium

In dem unter II auf Neodym untersuchten Samarium sollte auch der Europiumgehalt serienmäßig bestimmt werden. Dieses Problem hatten bereits *A. Gatterer* und *J. Junkes*[1] sowie *V. A. Fassel* und *H. A. Wilhelm*[2] bearbeitet, wobei erstere Autoren mit der Linie Eu 4129,73, letztere dagegen für empfindliche Bestimmungen mit der Linie 4627,24 arbeiteten.

Aus eingangs erwähnten Gründen wandten wir das von *V. A. Fassel* ausgearbeitete Anregungsverfahren an, benützten jedoch bei der Auswertung die von *A. Gatterer* vermessene Linie Eu 4129,73, die unter unseren Bedingungen die empfindlichste schien.

Für die Bestimmung kommen im wesentlichen folgende Linien in Frage:

Eu 3907,11 II	Eu 3930,51 II
Eu 3971,95 I/II	Eu 4129,73 II

Die Linien Eu 4627,24 und Eu 4643,70 zeigten unter den gewählten Bedingungen keine bedeutende Empfindlichkeit, obwohl *V. A. Fassel* die erste der beiden Linien zu den empfindlichen Bestimmungen verwendete.

Da zu sämtlichen oben erwähnten Linien im Spektralatlas von *A. Gatterer*[7] keine koinzidierenden Samariumlinien verzeichnet sind, sollten im Prinzip alle für die Bestimmung geeignet sein. Es war jedoch aufgefallen, daß das Intensitätsverhältnis Eu 3930,51 II/Sm 3931,16 II bei fortschreitender reduktiver Reinigung zunächst abfiel, bei Gehalten unter 0,1% Europium aber abzuflachen begann und schließlich einen Grenzwert erreichte, der sich auch bei noch so langer Fortsetzung der Reinigung nicht mehr änderte. Verschiedene andere, aber gleichartige Ansätze ergaben praktisch den gleichen Wert. Da hierdurch eine Koinzidenz wahrscheinlich gemacht wurde, versuchte man, diese sicher nachzuweisen. Diese Möglichkeit müßte um so mehr berücksichtigt werden, da der Autor kein reines Samarium, sondern nach eigenen Angaben ein Präparat mit 0,1% Europium untersuchte. Da anfangs auch bei uns kein absolut reines Samarium verfügbar war, versuchte man daher, ein möglichst reines Samarium solchen Operationen zu unterwerfen, von denen bekannt ist, daß sie wenigstens teilweise trennend wirken: neben der oben erwähnten reduktiven Reinigung verwendete man fraktionierte Fällungen mit Mandelsäure und Ameisensäure, die bei anderen Versuchen eine gute Trennwirkung ergeben hatten. Es wurden solche Proben eingesetzt, die offenbar schon sehr wenig Europium enthielten, mit 110 V und 11 Ohm bei 90 Sek. Belichtung auf Perutz-Rotplatten aufgenommen und das Intensitätsverhältnis Eu 3930,51 II/Sm 3931,16 II verglichen. Das genannte Intensitätsverhältnis war in Lösung und Niederschlag praktisch gleich, wie folgende Beispiele zeigen:

	$\lg Q_i$ in Niederschlag	Lösung
Fällung mit Ameisensäure	— 0,41	— 0,38
Fällung mit Mandelsäure	— 0,33	— 0,34

Das zweite Präparat war offenbar reiner; der Grenzwert des Intensitätsquotienten ist der gleiche wie bei der reduktiven Reinigung.

Auch eine größer angelegte Fraktionierung mit Mandelsäure mit insgesamt 21 Fraktionen führte zum gleichen Ergebnis; die Schwanzfraktionen, die das reinere Samarium enthielten, wiesen der Reihe nach folgende Intensitätsverhältnisse auf:

	K_0	1/S	2/S	3/S	4/S	5/S	6/S
$\lg Q_i$	— 0,22	— 0,23	— 0,35	— 0,39	— 0,33	— 0,33	— 0,36

Der Wert für 3/S ist offenbar fehlerhaft.

Nachdem schließlich die Herstellung eines hochgereinigten Samariums gelungen war, ging man an die Erzeugung von Eichmischungen, die

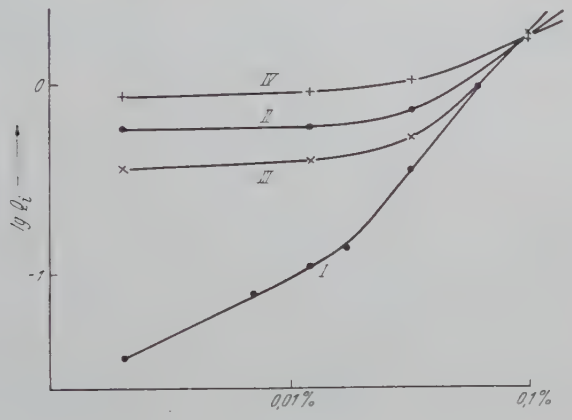


Abb. 3

Reineuropiumoxyd in folgenden Konzentrationen zugemischt enthielten: 0,005%, 0,01%, 0,015%, 0,03%, 0,06%, 0,1%, 0,3%, 1%, 3% und 10%: diese Standards wurden mit 220 V Gleichstrom und 35 Ohm bei einer Belichtungsdauer von 50 Sek. aufgenommen und das Verhältnis der Intensitäten der in Frage kommenden Nachweislinien gegen die Konzentration aufgetragen, wobei eine Korrektur auf restliche Verunreinigungen angebracht werden mußte (vgl. später). Das Ergebnis ist in Abb. 3 dargestellt, welche die Paare enthält:

Eu 4129,73 II/Sm 4128,10 II (Paar I),
Eu 3930,51 II/Sm 3931,16 II (Paar II),
Eu 3971,95 II/Sm 3973,11 II (Paar III),
Eu 3907,11 II/Sm 3903,45 II (Paar IV).

Hiermit ist offenkundig, daß die Europiumlinien der Paare II bis IV koinzidieren (im Tabellenwerk von *G. R. Harrison*[9] ist die Koinzidenz

[9] *G. R. Harrison*, Wavelength Tables. New York: Wiley and Sons. 1939.

der letzteren Linie verzeichnet). Als geeignete Linie für die Bestimmung von Europium in Samarium verblieb demnach nur Eu 4129,73. Bei höheren Gehalten sind alle genannten Linien verwendbar, zweckmäßig mit stärkeren Samariumbezugslinien. Die unter den oben genannten Bedingungen auf Gelbplatte erhaltenen Eichkurven für die Paare I und II zeigt die Abb. 4.

Bei der Aufstellung dieser Kurven wurde als restliche Verunreinigung 0,002% Europiumoxyd zugrunde gelegt; trotzdem ist die Eichkurve

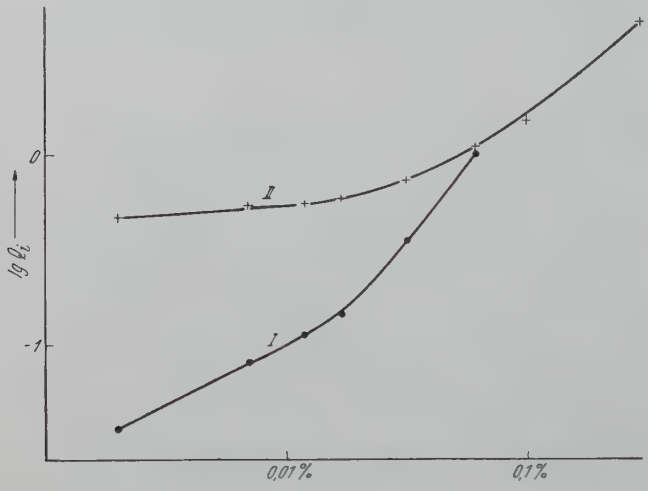


Abb. 4

noch nicht gerade. Es ist aber zu bedenken, daß die Werte unterhalb 0,01% Europiumoxyd mit beträchtlicher Unsicherheit behaftet sind und sich nicht mehr viel von dem starken Untergrund abheben; die untere Grenze der Empfindlichkeit dürfte bei 0,001% liegen, während sich der mittlere Fehler, über alle Werte gemittelt, zu $\pm$ 7% ergab.

Für Gehalte über 0,1% Europium verwendete man auch das von *V. A. Fassel* angegebene Paar Eu 4129,73 II/Sm 4129,24 II, das sich durch sehr gute Reproduzierbarkeit auszeichnet.

Zusammenfassung

Für die Bestimmung von Verunreinigungen in Reinsteuropium und Reinstsamarium werden folgende Linienpaare empfohlen:

1. Samarium in Europium

Sm 4424,35 II/Eu 4426,41 II

bis mindestens 0,005% Samariumoxyd bei einem mittleren Fehler von $\pm$ 9%.

2. Neodym in Samarium:

Nd 4303,57 II/Sm 4299,34 II,
Nd 4012,25 II/Sm 4011,72 II

bis etwa 0,02% Neodymoxyd bei einem mittleren Fehler von $\pm$ 7,4%.

3. Europium in Samarium:

Eu 4129,73 II Sm 4128,10 II bis etwa 0,001% Eu_2O_3,
Eu 3930,51 II Sm 3931,16 II bis etwa 0,05% Eu_2O_3,

mittlerer Fehler $\pm$ 7%.

Eu 4129,73 II Sm 4129,24 II bis etwa 0,1% Eu_2O_3.

Cyclische Monoäther von sphärischem Raumbau zur Kryoskopie*

Von

J. Pirsch

Aus dem Forschungslaboratorium der Heilmittelwerke G. m. b. H., Wien, und dem Pharmazeutisch-chemischen Universitätsinstitut in Wien

(Eingegangen am 6. April 1957)

Die Bildung von Phthalanen mit eingebauter Äthylen- bzw. Methylenbrücke aus den entsprechenden 1,4-Diolen erfolgt überaus leicht. Bereits durch wäßrige Oxalsäurelösung kann beim Erhitzen die Ätherbildung erzwungen werden. Die auffallend leichte Cyclisierung ist bedingt durch die in nächster Nachbarschaft fixierte Stellung der beiden Methylolgruppen.

Die Brückenverbindungen der Phthalane sind ihrem kugeligen Raumbau entsprechend durch sehr hohe molare Schmelzpunktserniedrigungen ausgezeichnet und stellen infolge ihrer chemischen Indifferenz und durch ihre entassoziierende Wirkung als Lösungsmittel für die Kryoskopie eine wertvolle Bereicherung dar.

Durch ihre chemische Indifferenz stehen die Äther im Vergleich zu organischen Verbindungen mit anderen funktionellen Gruppen den gesättigten Kohlenwasserstoffen recht nahe. Als Lösungsmittel nimmt im besonderen der Diäthyläther eine souveräne Stellung ein und wird als vorzügliches Extraktionsmittel von allgemeiner Anwendbarkeit stets und ohne Bedenken herangezogen. Das große Lösungsvermögen, das Äther in der Regel zeigen, ist im besonderen noch durch den starken, entassoziierenden Effekt[1] bedingt, der die Aufspaltung von sonst assoziierten Molekülverbänden ermöglicht. Gerade dieser Umstand sowie das ausgesprochen reaktionsträge Verhalten entsprechen jenen Idealbedingungen, die die Äther als Lösungsmittel für die Kryoskopie besonders

* Herrn Univ.-Prof. Dr. *Fritz Wessely* zum 60. Geburtstag gewidmet.

[1] *K. L. Wolf* und *H. Harms*, Z. physik. Chem., Abt. B **44**, 365 (1939). — *F. A. Landee* und *I. B. Johns*, J. Amer. Chem. Soc. **63**, 2895 (1941).

geeignet erscheinen lassen. Mit Hilfe von Äthern als Solventien für kryoskopische Molekulargewichtsbestimmungen kann durch den ausgeprägten Entassoziierungseffekt dieser Lösungsmittel in stärkster Annäherung jene Molekülgröße ermittelt werden, die der formelmäßigen Wiedergabe einer Verbindung entspricht[2]. Um nun Äther von erwünscht hohen kryoskopischen Konstanten zur Verfügung zu haben, müssen diese im Molekülbau der Kugelform nahe kommen, denn nur sphärisch gebaute Verbindungen zeigen — wie eingehende Untersuchungen ergaben[3] — geringe molare Schmelzwärmen und mithin nach der *van 't Hoff*schen Beziehung

$$E_g = \frac{R\,T^2\,M}{1000\,\Delta_E H}$$

hohe molare Schmelzpunktsdepressionen.

Ein einfacher und bequemer Weg zu Ätherverbindungen von kugeligem Raumbau ist durch die Darstellung der Brücken-äthylen- wie -methylenverbindungen der verschiedenstufig hydrierten Phthalane aus den entsprechenden Phthalsäureanhydriden gegeben (siehe die Formelbilder auf S. 580).

Die Ausgangsstoffe, die λ-cis-Endoäthylen- wie λ-cis-Endomethylenverbindungen der Phthalsäureanhydride (II und IV) sind nach der Diensynthese und nach der Darstellungsvorschrift von *O. Diels* und *K. Alder*[4] als Addukte von 1.3-Cyclohexadien bzw. von Cyclopentadien mit Maleinsäureanhydrid bereits bei Raumtemperatur im quantitativen Ausmaß zu erhalten. Ebenso sind die Hexahydrophthalsäureanhydride der Brückenäthylen- bzw. Brückenmethylenverbindungen (I und III) nach den gleichen Autoren[5] durch die katalytische Hydrierung der Tetrahydroverbindungen leicht zugänglich. Alle diese Phthalsäureanhydride sind, wie inzwischen festzustellen war[6], durch überaus hohe molare Schmelzpunktsdepressionen gekennzeichnet, ihre daraus berechneten molaren Schmelzwärmen liegen auf derselben Schmelzwärme-Schmelzpunktsgeraden entsprechend der „Koordinierungsregel der mola-

---

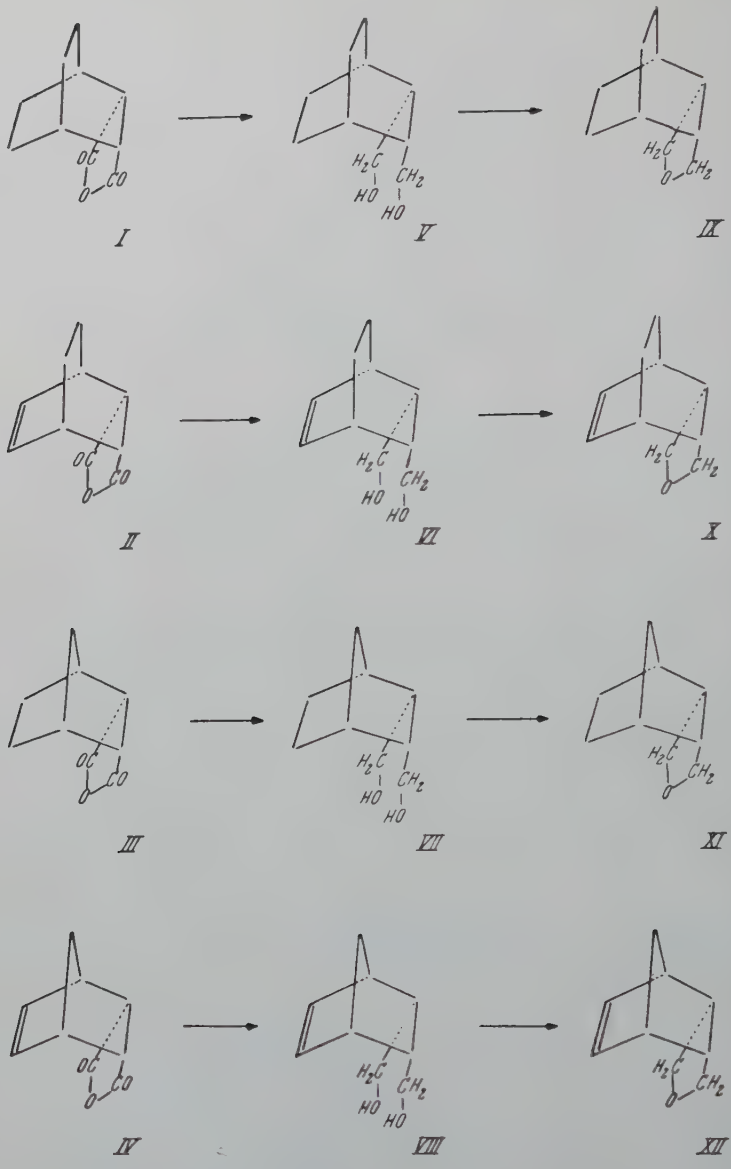
[2] Hingegen haben auf das Vorliegen starker Assoziation bei hydroxylhaltigen Verbindungen besonders in Benzollösung *E. Beckmann* bereits 1888, Z. physik. Chem. **2**, 728, *W. Biltz*, ibid. **27**, 529 (1898), und *W. Timofejew*, Chem. Zbl. **1905 II**, 429, hingewiesen. Die mittlere Zähligkeit $\bar{f}$ der Übermoleküle von Alkanolen kann mit steigendem Molenbruch Werte von 5 und darüber hinaus erreichen: siehe *E. Steurer* und *K. L. Wolf*, Z. physik. Chem., Abt. B **39**, 101 (1938). — *K. L. Wolf* und *H. Harms*, ibid. **44**, 359 (1939).

[3] *J. Pirsch*, Ber. dtsch. chem. Ges. **70**, 12 (1937); Angew. Chem. **51**, 73 (1938); Mikrochim. Acta **1956**, 992.

[4] *O. Diels* und *K. Alder*, Ann. Chem. **460**, 111 (1928).

[5] *O. Diels* und *K. Alder*, Ann. Chem. **460**, 111 (1928); **478**, 152 (1930).

[6] *J. Pirsch*, Mh. Chem. **86**, 216 (1955).



ren Schmelzwärme zum Schmelzpunkt", die für sphärisch gebaute Moleküle mit 4 Ringen charakteristisch ist.

Durch Reduktion mittels Lithiumaluminiumhydrid in ätherischer Lösung gelingt es nunmehr in glatter Reaktion, die vorhin erwähnten Phthalsäureanhydride in die entsprechenden Bis-Methylole (V, VI, VII

und VIII) überzuführen. Drei von diesen Diolen (VI[7], VII[7] und VIII[8]) haben vor kurzem *K. Alder* und seine Mitarbeiter durch Reduktion der entsprechenden Dicarbonsäuredimethylester mit Lithiumaluminiumhydrid dargestellt. Auch bei den Phthalsäureanhydriden geht die Umsetzung mit Lithiumaluminiumhydrid spontan unter Wärmeentwicklung vor sich, die Ausbeute der gebildeten Diole übersteigt 90%. Bemerkenswert ist dabei, daß auch im stark ringgespannten (2,1,2)-Bicycloheptan die Doppelbindung durch Lithiumaluminiumhydrid nicht angegriffen wird.

Die Bis-Methylole sind im Vakuum bei 11 Torr zwischen 120 bis 130° Badtemp. ohne Veränderung sublimierbar, werden aber, selbst völlig geruchlos, bereits mit stark verdünnten Mineralsäuren beim Erhitzen unter Wasserabspaltung in die durchdringend nach Campher riechenden Phthalane übergeführt. Die auffallend leichte Ätherbildung ist bedingt durch die in nächster Nachbarschaft fixierte Stellung der beiden Methylolgruppen, so daß bereits mittels *verdünnter Oxalsäurelösung* beim Kochen die Ätherbildung zu erzwingen ist. Die Ätherbildung erfolgt aus den Diolen V, VI und VII beinahe quantitativ, doch sind die gebildeten Phthalane bereits mit dem Dampf von Diäthyläther beachtlich flüchtig, so daß besonders bei kleinen Darstellungsansätzen zur Erzielung hoher Ausbeuten eine vorsichtige Aufarbeitung erforderlich ist.

Schwierig und mit geringer Ausbeute ist hingegen die Darstellung des ungesättigten x-cis-3,6-Endomethylen-Δ^4-tetrahydrophthalans bei der Einwirkung von verdünnten Säuren. Wohl bildet sich sofort durch Erhitzen mit verd. Schwefelsäure der erwünschte Äther, erkennbar durch den äußerst intensiven, betäubend wirkenden Camphergeruch, doch tritt sehr rasch Geruchsänderung ein; beim Aufarbeiten hinterbleiben Öle oder tiefschmelzende Kristallisate, die überaus flüchtig sind und bei der Elementaranalyse C,H-Werte ergeben, die auf das Vorliegen einer Verbindung mit zwei Sauerstoffen (wahrscheinlich ätherartig gebunden) hindeuten. Erst durch Einwirkung von wäßriger Oxalsäurelösung erhält man im *ersten* Überlauf bei der Wasserdampfdestillation den gesuchten Monoäther analysenrein mit dem Schmp. 92°. Mit besserer Ausbeute und reiner ist jedoch dasselbe Phthalan bei der Tosylierung des 2,3-Bis-(hydroxymethyl)-1,4-endomethylen-cyclohexen-(5)-(endo-cis) nach der Vorschrift von *K. Alder* und *W. Roth*[7] zu gewinnen, obgleich dieses hier als Nebenprodukt anfällt.

Die in nachstehender Tabelle angeführten Phthalane weisen als Lösungsmittel zur Kryoskopie infolge ihres kugeligen Raumbaues sehr große molare Schmelzpunktsdepressionen auf, beachtlich hoch ist die

[7] *K. Alder* und *W. Roth*, Ber. dtsch. chem. Ges. **87**, 161 (1954).
[8] *K. Alder* und *H. H. Mills*, Ber. dtsch. chem. Ges. **89**, 1960 (1956).

molare Erniedrigung bei α-cis-3,6-Endoäthylen-Δ^4-tetrahydrophthalan mit $E_g = 80{,}0$.

	M	ϑ_e (°C)	T_e (°K)	E_g	$\Delta_E H$	$S_e = \frac{\Delta_E H}{T_e}$
cis-3,6-Endoäthylen-hexahydro-phthalan (IX)	152,23	112	385	47,0	0,955	2,48
α-cis-3,6-Endoäthylen-Δ^4-tetrahydro-phthalan (X) .	150,21	56	329	80,0	0,403	1,23
α-cis-3,6-Endomethylen-hexahydro-phthalan (XI) .	138,20	113	386	40,7	1,005	2,68
α-cis-3,6-Endomethylen-Δ^4-tetrahydro-phthalan (XII)	136,19	94	367	48,3	0,754	2,05

Dementsprechend klein sind die aus E_g berechneten molaren Schmelzwärmen $\Delta_E H$ dieser Phthalane, sie liegen jedoch wertmäßig etwas höher (11 bis 25%) im Vergleich zu jener Schmelzwärme-Schmelzpunktsgeraden, die nach der „Koordinierungsregel der molaren Schmelzwärme zum Schmelzpunkt“[9] für sphärisch gebaute Molekel mit vier Ringen von stärker betontem polaren Charakter (Dipolmoment über 1,5 Debye) charakteristisch ist. Die Phthalane nehmen in dieser Hinsicht eine Mittelstellung ein zwischen den Kohlenwasserstoffen und den Verbindungen mit verstärkter Polarität; aus diesem Grunde dürften die Dipolmomente der vorliegenden Phthalane zwischen 1,0 bis 1,5 Debye liegen. Im Vergleich zu den Kohlenwasserstoffen[9] wird wahrscheinlich bei den Phthalanen nur ein Teil der raumgerichteten Kohäsionskräfte beim Schmelzvorgang aufgehoben, dadurch die geringfügige Erhöhung der molaren Schmelzwärmen um 11 bis 25% bedingt sein, so daß knapp oberhalb des Schmelzpunktes die Moleküle dieser kugelig gebauten Äther, also auch in der Schmelze in Schwärmen ausgerichtet bleiben. Schon geringe Unterkühlung der Schmelze (einige Zehntelgrade unter dem Schmelzpunkt) bewirkt bereits die Ausbildung eines feinen Kristallnetzes, ein Kriterium[10], daß bei den vorliegenden Phthalanen fast dieselbe Lageordnung der Moleküle im Schmelzpunktsbereich herum sowohl im Kristallgitter wie in der flüssigen Phase gegeben ist. Kennzeichnend sind auch die besonders geringen Schmelzentropiewerte S_e, die wesentlich kleiner sind als die atomaren Schmelzentropiewerte der Edelgase mit rund 3,3.

Experimenteller Teil

cis-3,6-Endoäthylen-cyclohexan-1,2-bis-methylol (V)

Zu einer Suspension von 5 g Lithiumaluminiumhydrid in 120 ccm absol Äther werden 10 g cis-Endoäthylen-3,6-hexahydro-phthalsäureanhydrid (I

[9] *J. Pirsch*, Mikrochim. Acta **1956**, 999.
[10] *J. Pirsch*, Mh. Chem. **86**, 221 (1955).

in äther. Lösung tropfenweise unter Kühlung zugefügt. Die Zugabe des Anhydrids kann auch in fester Form portionenweise erfolgen. Nach dem Abklingen der Selbsterwärmung wird das Reaktionsgemisch noch 2 Stdn. auf dem Wasserbad erwärmt. Im Eisbad abgekühlt, erfolgt nunmehr vorsichtig die Zersetzung durch tropfenweise Zugabe von insgesamt 8 ccm Wasser. Nach mehrstünd. Wartezeit wird die Ätherlösung vom anorganischen Teil durch eine Glassinternutsche abgesaugt, hierauf der Lithium-Aluminium-Rückstand im Extraktor mittels Äther ausgelaugt. Die vereinigten Ätherauszüge werden mit Natriumsulfat getrocknet und davon abfiltriert. Nach Verdampfen des Äthers mit anschließender Vakuumbehandlung hinterbleibt das Diol kristallin in einer Ausbeute von 93% d. Th. Zweimal aus sied. Cyclohexan umkristallisiert, zeigt dieses den Schmp. von 90° und ist im Sublimationsapparat von *Diepolter* bei 11 Torr und 120 bis 130° Badtemp. unzersetzt sublimierbar.

$C_{10}H_{18}O_2$ (170,24). Ber. C 70,55, H 10,66. Gef. C 70,56, H 10,85.

cis-Endoäthylen-3,6-hexahydro-phthalan-(1,2) (IX)

5 g cis-3,6-Endoäthylen-cyclohexan-1,2-dimethylol werden in eine Mischung von 25 g konz. Schwefelsäure und 40 g Wasser eingetragen und dieses Reaktionsgemisch wird sogleich der Wasserdampfdestillation unterworfen. Der gebildete Äther setzt sich als Sublimat im Kühlrohr ab, das mit wenig Diäthyläther in Lösung gebracht wird. Die äther. Lösung, mit Calciumchlorid getrocknet, davon filtriert, wird im Vak. eingedampft, der kristalline Rückstand im *Diepolter*-Sublimationsapparat bei 11 Torr und einer Badtemp. zwischen 40 bis 45° sublimiert. Ausbeute 4,02 g, entspricht 90% d. Th. Schmp. 112°. In allen gebräuchlichen Lösungsmitteln spielend löslich, bereits mit Ätherdampf etwas flüchtig.

$C_{10}H_{16}O$ (152,23). Ber. C 78,89, H 10,59. Gef. C 78,96, H 10,64.

In nachstehender Tabelle sind die Werte der molaren Schmelzpunktserniedrigung E_g für das genannte Phthalan als Lösungsmittel wiedergegeben, wie diese nach der Formel $E_g = \frac{M.L.\Delta^\circ}{1000.S}$ zu ermitteln sind:

	In mg Lösungsmittel	Δ°	E_g
0,764 mg Azobenzol	8,539	22,9	46,6
0,975 „ Phenanthren	11,455	22,5	47,1
1,067 „ p-Bromnitrobenzol	13,702	18,5	48,0
0,609 „ Methyl-β-naphthyläther	8,752	20,5	46,6
0,709 „ Amidopyrin	9,142	15,5	46,2
0,912 „ Diphenylamin	12,866	20,4	48,7
0,798 „ Stearinsäure	11,422	11,9	48,5
0,993 „ Piperonal	12,435	24,0	45,1
0,803 „ p-Aminobenzoesäure-äthylester	13,789	16,3	46,2
		Mittelwert	47,0

In Anbetracht der günstigen Schmelzpunktslage von 112°, infolge der chemischen Indifferenz sowie durch die beachtlich hohe Molardepression $E_g = 47{,}0$ erweist sich das vorliegende Phthalan als vorzügliches Lösungsmittel für die kryoskopische Molekulargewichtsbestimmung. Die Ausbildung

eines überaus feinen Kristallnetzes, eine wesentliche Voraussetzung zur genauen Festlegung des Schmelzpunktes, erfolgt bereits bei geringfügiger (einige Zehntelgrade) Unterkühlung der Schmelze, wie dies auch alle übrigen im folgenden aufgezählte Phthalane zeigen. Als Badflüssigkeit bei Schmelzpunktsbestimmungen über 100° dient vorteilhaft Silikonöl, unter 100° ausgekochtes destilliertes Wasser. Auf besonders günstige Beobachtungsbedingungen sei auf die Ergänzung[11] zur Ausführungsmethode[12] verwiesen.

α-cis-3,6-Endoäthylen-Δ^4-cyclohexen-1,2-bis-methylol (VI)

Reduktion von II und Isolierung erfolgt in gleicher Weise wie die Darstellung des Diols V. Ausbeute an Rohprodukt 90%. Zweimal aus Cyclohexan umkristallisiert, hat es den Schmp. von 94°. Das Diol kann bei 11 Torr und 130° Badtemp. untersetzt sublimiert werden.

$C_{10}H_{16}O_2$ (168,23). Ber. C 71,40, H 9,59. Gef. C 71,86, H 9,89.

α-cis-3,6-Endoäthylen-Δ^4-tetrahydro-phthalan-(1,2) (X)

In Anlehnung an die Darstellungsvorschrift von IX löst man 5 g Bismethylol (VI) in einer Mischung von 20 g konz. Schwefelsäure und 50 g Wasser auf und treibt durch Wasserdampfdestillation das dabei gebildete Phthalan über. Den Überlauf schüttelt man mehrere Male mit möglichst wenig Äther aus und trocknet die vereinigten Ätherauszüge mit Calciumchlorid. Die äther. Lösung wird im Vak. eingedampft, der feste Rückstand bei 10 Torr und 45° Badtemp. sublimiert. Ausbeute 81% d. Th., Schmp. 56°. Es ist in allen Lösungsmitteln überaus leicht löslich.

$C_{10}H_{14}O$ (150,21). Ber. C 79,95, H 9,39. Gef. C 79,91, H 9,42.

Die Molardepression vom vorliegenden Phthalan ist überaus hoch, nämlich $E_g = 80{,}0$, wie nachstehende Tabelle zeigt:

	In mg Lösungsmittel	$\Delta°$	E_g
0,598 mg Azobenzol	8,594	30,1	78,8
0,575 „ Phenanthren	11,640	22,9	82,6
0,675 „ Stearinsäure	11,045	16,8	78,2
0,663 „ Methyl-β-naphthyläther	14,404	22,9	78,7
0,689 „ Amidopyrin	12,317	19,1	79,0
1,146 „ Äthentetracarbonsäure-tetraäthylester	15,226	18,6	78,2
0,899 „ Triphenylcarbinol	14,151	20,2	82,8
0,817 „ Diphenylamin	14,904	26,4	81,5
0,853 „ Äthantetracarbonsäure-tetraäthylester	12,459	17,7	82,3
0,919 „ Benzoesäure-β-naphthol	17,030	16,9	77,7
0,709 „ p-Aminobenzoesäureäthylester	12,323	27,8	79,8
0,577 „ Vanillin	13,173	23,0	79,9
0,770 „ p-Bromnitrobenzol	13,896	22,4	81,7
0,678 „ Phenylsalicylat	14,051	18,1	80,3
0,561 „ Cumarin	14,960	20,0	77,9
		Mittelwert	80,0

[11] *J. Pirsch*, Mh. Chem. **85**, 166 (1954).
[12] *J. Pirsch*, Angew. Chem. **51**, 75 (1938).

Trotz der verhältnismäßig tiefen Schmelzpunktslage von 56° ist das Lösungsvermögen bei diesem Phthalan beachtlich stark, doch ist die Geschwindigkeit des Lösungsvorganges etwas vermindert. Infolge seines niederen Schmelzpunktes eignet sich das vorliegende Phthalan auch als Lösungsmittel zur Molekulargewichtsbestimmung von flüssigen Stoffen mit hohem Dampfdruck. So konnte beim Äthylalkohol durch die entassoziierende Wirkung des Lösungsmittels das einfache Molekulargewicht festgestellt werden, während im Lösungsmittel Camphen ($E_g = 31{,}1$ und Schmp. 49°) der Äthylalkohol mit ansteigendem Molenbruch die mittlere Zähligkeit $\bar{f} = 5$ infolge Übermolekülbildung überschreiten kann.

x-cis-3,6-Endomethylen-cyclohexan-1,2-bis-methylol (VII)

Ausgehend vom Anhydrid III erfolgt die Darstellung analog wie bei V beschrieben. Ausbeute an Rohprodukt 91%. Aus Cyclohexan umkristallisiert, zeigt das Diol, wie *K. Alder* und *W. Roth*[7] angeben, denselben Schmp. von 62°, nach langsamem Abkühlen und Erstarren der Schmelze steigt jedoch der Schmp. auf 65,5° an. Sublimiert bei 11 Torr und 130° Badtemp.

$C_9H_{16}O_2$ (156,22). Ber. C 69,19, H 10,32. Gef. C 69,00, H 10,42.

x-cis-Endomethylen-3,6-hexahydro-phthalan-(1,2) (XI)

Dargestellt aus dem Dimethylol VII, wird XI in der gleichen Art isoliert wie das Phthalan IX. Im Vak. von 11 Torr sublimiert es bereits bei 30 bis 35° Badtemp., Ausbeute 85%. Es schmilzt bei 113° und ist mit Ätherdampf noch stärker flüchtig als IX. Überaus leicht löslich in den üblichen Lösungsmitteln.

$C_9H_{14}O$ (138,20). Ber. C 78,21, H 10,21. Gef. C 77,83, H 10,12.

Die molare Schmelzpunktserniedrigung beträgt $E_g = 40{,}7$ im Durchschnitt:

	In mg Lösungsmittel	$\Delta°$	E_g
1,334 mg Azobenzol	14,759	20,5	41,3
0,889 „ Methyl-β-naphthyläther	10,381	21,9	40,5
0,858 „ Amidopyrin	11,928	12,5	40,2
1,125 „ Diphenylamin	21,504	12,7	41,1
0,861 „ Stearinsäure	10,493	11,9	41,3
0,736 „ Phenanthren	10,288	16,3	40,6
0,938 „ Cumarin	13,171	20,7	42,5
0,890 „ Pimpinellin	12,260	11,8	40,0
1,507 „ p-Bromnitrobenzol	16,040	18,7	40,2
0,970 „ Vanillin	11,878	21,0	39,1
		Mittelwert	40,7

x-cis-3,6-Endomethylen-Δ^4-cyclohexen-1,2-bismethylol (VIII)

Durch Reduktion des Phthalsäureanhydrids (IV) ist nach Vorschrift für die Darstellung von V das Diol VIII in einer Ausbeute von 92% zu gewinnen. Aus Cyclohexan umkristallisiert, hat das Diol den bereits von

K. Alder und *W. Roth*[7] festgelegten Schmp. von 86°. Es sublimiert bei 130° Badtemp. im Vak. von 11 Torr.

$C_9H_{14}O_2$ (154,20). Ber. C 70,09, H 9,15. Gef. C 70,15, H 9,41.

α-cis-3,6-Endomethylen-Δ^4-tetrahydro-phthalan-(1,2) (XII)

8 g Oxalsäure werden in 50 ccm Wasser gelöst und dazu 3 g Diol VIII eingetragen. Man leitet hierauf Wasserdampf durch und arbeitet den ersten Destillationsanteil von ungefähr 50 ccm auf. (Aus den folgenden Destillaten sind tieferschmelzende Verbindungen mit kleineren Kohlenstoffwerten zu erhalten.) Das Destillat wird mehrere Male mit sehr wenig Äther ausgeschüttelt, aus dem Ätherauszug hinterbleibt nach Trocknen mit Calciumchlorid und Verjagen des Äthers im Vak. ein weißes Kristallisat, das bereits bei 30° Badtemp. im Vak. von 11 Torr als Sublimat mit einem Schmp. von 92° zu erhalten ist. Ausbeute nur 10% d. Th.

$C_9H_{12}O$ (136,19). Ber. C 79,37, H 8,88. Gef. C 78,64, H 8,95.

Mit einem etwas höheren Schmp. (94°) und mit besserer Ausbeute fällt dasselbe Phthalan nach der Vorschrift von *K. Alder* und *W. Roth*[7] bei der Tosylierung des Diols VIII als Nebenprodukt an.

Für die molare Schmelzpunktserniedrigung konnte als Mittelwert $E_g = 48{,}3$ gefunden werden:

	In mg Lösungsmittel	$\Delta°$	E_g
0,630 mg Azobenzol	8,558	19,4	48,0
0,757 „ p-Bromnitrobenzol	9,056	19,4	46,9
0,644 „ Triphenylcarbinol	9,108	13,5	49,7
0,688 „ Methyl-β-naphthyläther	8,478	24,9	48,5
0,813 „ Phenanthren	11,405	19,5	48,6
0,634 „ Amidopyrin	10,605	12,2	47,2
0,593 „ Phenylsalicylat	9,785	14,2	50,2
0,813 „ Äthantetracarbonsäuretetraäthylester	11,397	10,6	47,3
		Mittelwert	48,3

Für die Laboratoriumspraxis sind die Phthalane IX, X und XI als Lösungsmittel zur Kryoskopie zu empfehlen.

Zur Chemie des 4-Hydroxy-cumarins*

IX. Mitteilung: Eine Synthese blutgerinnungshemmender Stoffe**

Von

E. Ziegler, U. Roßmann und F. Litvan

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität Graz und aus der Pharmazeutischen Forschungsabteilung der J. R. Geigy A. G., Basel

(Eingegangen am 27. Dezember 1956)

4-Hydroxy-cumarin vermag unter dem Einfluß sauer wirkender Katalysatoren mit sec. Phenolalkoholen, Benzhydrol*** und Äthyl-phenyl-carbinol zu in 3-Stellung mit Benzylresten substituierten 4-Hydroxy-cumarinen zu reagieren. Letztere bewirken zum Teil eine starke, gut steuerbare Senkung des Prothrombinspiegels.

In Weiterführung des in der VIII. Mitteilung dieser Reihe[1] mitgeteilten Verfahrens wird in der vorliegenden Arbeit vor allem die Umsetzung von 4-Hydroxy-cumarin IX mit sec. Phenolalkoholen unter dem kondensierenden Einfluß von HCl-Gas bzw. $POCl_3$ beschrieben. Hierbei entstehen in 3-Stellung mit *verzweigten* Benzylresten substituierte 4-Hydroxy-cumarine vom Typus X bis XII.

Die für diese Kondensation notwendigen sec. Phenolalkohole konnten am einfachsten aus den entsprechenden Aceto- bzw. Propiophenonen durch Reduktion erhalten werden. Allerdings traten oft Schwierigkeiten auf, da fast regelmäßig unerwünschte Produkte, wie Pinakone, Di-

---

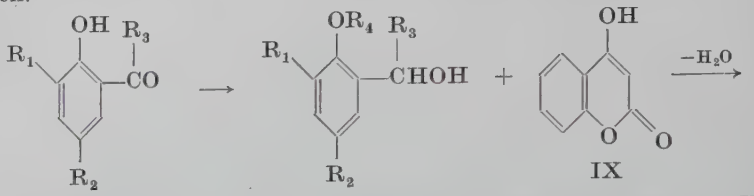
* Herrn Prof. Dr. *F. Wessely* in Verehrung zum 60. Geburtstag gewidmet.

** Schweiz. Pat.-Anm. 29021 vom 20. 1. 1956 (Geigy A. G.).

*** Während der Drucklegung wurde uns bekannt, daß 4-Hydroxy-cumarin oder dessen im Benzolkern substituierte Derivate mit Benzhydrol kondensiert werden können (*E. Enders* und *A. Müller*, Patentanmeldung vom 22. 8. 1955, Farbenfabriken *Beyer*).

[1] *E. Ziegler* und *U. Roßmann*, Mh. Chem. 88, 25 (1957).

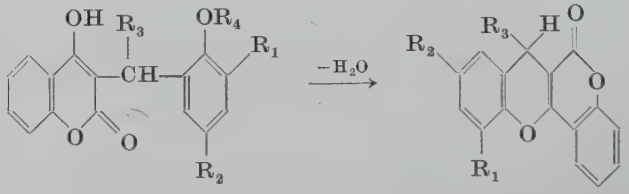
hydroxy-dibenzyläther und Dihydroxy-diphenylmethane nebenher entstanden. Um solche Nebenreaktionen zu unterdrücken, erwies es sich allgemein als günstig, die Reduktion in alkoholischer Lösung mit Natriumamalgam bei niedriger Temperatur und großer Verdünnung durchzuführen.



IX

I $R_1 = R_3 = CH_3$, $R_2 = Cl$
II $R_1 = CH_3$, $R_2 = Cl$, $R_3 = C_2H_5$
III $R_1 = R_2 = Cl$, $R_3 = C_6H_5$
IV $R_1 = R_2 = Cl$, $R_3 = CH_3$

V $R_1 = R_3 = CH_3$, $R_2 = Cl$, $R_4 = H$
VI $R_1 = CH_3$, $R_2 = Cl$, $R_3 = C_2H_5$, $R_4 =$
VII $R_1 = CH_3$, $R_2 = Cl$, $R_3 = C_2H_5$, $R_4 =$
VIII $R_1 = R_2 = Cl$, $R_3 = C_6H_5$, $R_4 = H$



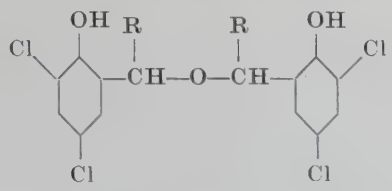
X $R_1 = R_3 = CH_3$, $R_2 = Cl$, $R_4 = H$
XI $R_1 = CH_3$, $R_2 = Cl$, $R_3 = C_2H_5$, $R_4 = H$
XII $R_1 = CH_3$, $R_2 = Cl$, $R_3 = C_2H_5$, $R_4 = CH_3$

XIII $R_1 = R_3 = CH_3$, $R_2 = Cl$
XIV $R_1 = CH_3$, $R_2 = Cl$, $R_3 =$
XV $R_1 = R_2 = Cl$, $R_3 = C_6H_5$

Der auf diese modifizierte Art aus I gewonnene 1[1],3-Dimethyl-2-hydroxy-5-chlor-benzylalkohol V reagierte in Tetrachloräthan unter dem Einfluß von HCl mit IX zu 3-(1[1],3-Dimethyl-2-hydroxy-5-chlor-benzyl)-4-hydroxy-cumarin X (35%). Diese Verbindung zeigte sich im chronischen Versuch am Kaninchen mit 0,5 bis 1,5 mg/kg sehr aktiv (Prothrombinspiegelsenkung). Nebenher entstand aber noch in etwa der gleichen Menge das in Lauge unlösliche [4′,8′-Dimethyl-6′-chlor-benzopyrano-(2′,3′ : 4,3)]-cumarin XIII.

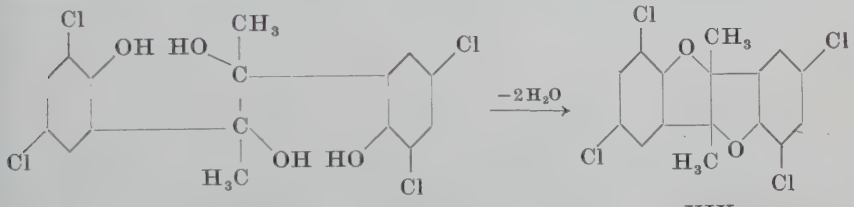
Analog verlief die Reaktion zwischen 1[1]-Äthyl-2-hydroxy-3-methyl-5-chlor-benzylalkohol VI (erhalten aus II) und IX. In diesem Falie bildeten sich die Äthylhomologen XI (33,4%, ebenfalls biologisch hoch aktiv) und XIV (36,9%). Eine Steigerung der blutgerinnungshemmenden Wirkung war am methylierten Derivat XII (0,5 mg/kg), das aus VII und 4-Hydroxy-cumarin in 16,7%iger Ausbeute erhalten werden kann, zu beobachten.

2-Hydroxy-3,5-dichlor-benzhydrol VIII (aus III in 91%iger Ausbeute) lieferte nach diesem Verfahren durch Eigenkondensation vorwiegend XVI (92,2%), daneben entstand wenig XV.



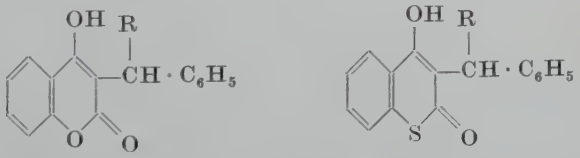
XVI R = C_6H_5
XVII R = CH_3

2-Hydroxy-3,5-dichlor-acetophenon IV dagegen gab bei der Reduktion mit 3%igem Na-Amalgam nicht das gewünschte Carbinol, sondern lediglich ein Gemisch von Äther XVII und Pinakon XVIII (45,2%). Letzteres ließ sich mit $POCl_3$ in Tetrachloräthan unter Verlust von 2 H_2O in XIX verwandeln. Der Grundkörper[2] dieses Systems ist schon lange bekannt.



XVIII XIX

Eine Frage, die noch interessierte, war, ob auch andere, weniger reaktive Alkohole befähigt seien, in analogem Sinne mit IX zu reagieren? Die Antwort gab ein Versuch mit Benzhydrol und 4-Hydroxy-cumarin IX in Tetrachloräthan. Hier entstand im Beisein von $POCl_3$ bzw. HCl 3-Benzhydryl-4-hydroxy-cumarin*** XX (67 bzw. 94%). Mit einem Vergleichspräparat, das durch Veresterung von Salizylsäure-methylester mit dem Säurechlorid des β,β'-Diphenylpropionyl-salizylsäure-methylesters und anschließendem Ringschluß mit Na bei 170° hergestellt wurde, erwies sich XX identisch. Auch Diphenylchlormethan gab positive Resultate (86%).



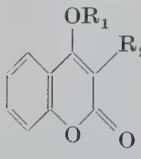
XX R = C_6H_5 XXI R = C_2H_5 XXIII R = C_6H_5
XXII R = H XXIV R = C_2H_5

Das entsprechende Schwefelanalogon XXIII konnte dagegen nur in 35%iger Ausbeute erhalten werden.

[2] *F. Tiemann*, Ber. dtsch. chem. Ges. **24**, 3169 (1891).

Die Kondensation mit Äthyl-phenyl-carbinol führte zu dem stark hämorrhagisch wirksamen 3-(1'-Phenylpropyl)-4-hydroxy-cumarin[3] XXI (7%), das schon auf andere Art[4, 5] hergestellt worden ist (siehe VIII. Mitteilung dieser Reihe[1]). Ähnliche Eigenschaften weist auch das aus 4-Hydroxy-1-thiacumarin und Äthyl-phenylcarbinol erhaltene 3-(1'-Phenylpropyl)-4-hydroxy-1-thiacumarin XXIV (7%) auf. Schließlich konnte durch 15stünd. Kochen von IX mit Benzylchlorid in Tetrachloräthan 3-Benzyl-4-hydroxy-cumarin XXII in 14%iger Ausbeute erhalten werden.

Zum Erfolg führten auch Versuche mit N-Chlormethyl-phthalimid in Gegenwart von $ZnCl_2$ bzw. $FeCl_3$. Das hierbei in guter Ausbeute (53,7 bzw. 91%) entstehende [4-Hydroxy-cumarinyl-(3)]-N-methylen-phthalimid XXV ließ sich durch alkohol. NaOH leicht zur Phthalamidsäure XXVI (88%) verseifen (wurde auch als Dikaliumsalz charakterisiert).



XXV $R_1 = H$, $R_2 = CH_2—N$(CO—, CO—)

XXVI $R_1 = H$, $R_2 = CH_2—NHCO \cdot C_6H_4 \cdot COOH$ (o)

XXVII $R_1 = CH_2 \cdot CH=CH_2$, $R_2 = H$

XXVIII $R_1 = H$, $R_2 = CH_2 \cdot CH=CH_2$

XXIX $R_1 = CH_2 \cdot CH_2 \cdot Br$, $R_2 = H$

Schließlich wurde versucht, die von *L. Claisen*[6] am Phenol beobachtete Allylumlagerung auf das 4-Hydroxy-cumarin zu übertragen. Das Silbersalz von IX reagierte wohl mit Allylbromid zum Äther XXVII (100%), er erwies sich aber thermostabil. Das Kaliumsalz von IX hingegen gab mit Allylbromid in absolutem Alkohol ein Gemisch von XXVII (39%) und XXVIII (7%). Äthylenbromid setzte sich sowohl mit dem Ag- als auch K-Salz des 4-Hydroxy-cumarins nur zum 4-(β-Bromäthoxy)-cumarin XXIX (100 bzw. 66%) um.

Experimenteller Teil

1. *1',3-Dimethyl-2-hydroxy-5-chlor-benzylalkohol V*

Für die Herstellung des Alkohols V wird 2-Methyl-4-chlor-phenylacetat[7] ($Sdp._{730} = 240°$, Ausbeute 80%) benötigt, das sich mit $AlCl_3$ (*D. Ch.* und *B. M.*[7] arbeiteten mit $ZnCl_2$) zum 2-Hydroxy-3-methyl-5-chlor-aceto-phenon[7] I (Schmp. 70°, 60,5%) umlagern läßt.

---

[3] *R. Jürgens*, Schweiz. med. Wschr. **20**, 471 (1953).

[4] *F. Hoffmann-La Roche A. G.*, D. B. P. 925472, Chem. Zbl. **1955**, 11635; Ind. P. 49298, Chem. Zbl. **1956**, 1096; siehe auch **1955**, 7981 und **1956**, 2257.

[5] *H. Junek* und *E. Ziegler*, Mh. Chem. **87**, 218 (1956).

[6] Ann. Chem. **401**, 31 (1913).

[7] *D. Chakravarti* und *B. Majumdar*, Chem. Zbl. **1939 II**, 1053.

4,6 g des Ketones I werden in 100 ml Alkohol suspendiert, mit 69 g 3%igem Na-Amalgam versetzt, unter Kühlung stark geschüttelt (15 Min.), dann filtriert und mit 10%iger Essigsäure neutralisiert. Nach Abdunsten des Alkohols bei 30° im Vak. wird das Rohprodukt aus Cyclohexan gereinigt Nadeln vom Schmp. 96°, Ausbeute 3,9 g.

$C_9H_{11}O_2Cl$. Ber. C 57,92, H 5,94. Gef. C 58,08, H 6,06.

2. *3-(1',3-Dimethyl-2-hydroxy-5-chlor-benzyl)-4-hydroxy-cumarin X*

3,7 g Benzylalkohol V werden in 15 ml Tetrachloräthan gelöst, 2 g feingepulvertes $CaCl_2$ zugesetzt, 30 Min. lang bei 40° HCl eingeleitet, dann vom $CaCl_2$ abgetrennt und 4,2 g 4-Hydroxy-cumarin zugegeben. Schließlich wird die Lösung 2 Stdn. auf 130° und dann noch 45 Min. zum Sieden erhitzt. Die beim Erkalten ausfallenden Nadeln kristallisieren aus Tetrachloräthan. Sie lösen sich auch in sehr viel heißem Alkohol oder Aceton, dagegen in Benzol, Chloroform und Trichloräthylen nicht. Ausbeute 2,3 g = 35%.

$C_{18}H_{15}O_4Cl$. Ber. C 65,36, H 4,57. Gef. C 65,27, H 4,63.

3. *[4',8'-Dimethyl-6'-chlor-benzpyrano-(2',3' : 4,3)]-cumarin XIII*

Aus dem unter 2 erhaltenen Filtrat kann nach dem Abdestillieren des Tetrachloräthans mit H_2O-Dampf und Auskochen des harzigen Rückstandes mit Alkohol eine laugenunlösliche Substanz, die aus viel Alkohol oder Butanol in Spießen, aus Aceton in Nadeln kristallisiert, gewonnen werden. Ausbeute 2 g = 32,2%, Schmp. 174,5 bis 175°.

$C_{18}H_{13}O_3Cl$. Ber. C 69,12, H 4,19. Gef. C 69,18, H 4,36.

XIII kann auch dargestellt werden durch Einleiten von HCl (1 Std.) in eine siedende Lösung von X in Tetrachloräthan.

4. *1'-Äthyl-2-hydroxy-3-methyl-5-chlor-benzylalkohol VI*

Das für die Synthese von VI benötigte 2-Hydroxy-3-methyl-5-chlor-propiophenon[7] II (Schmp. 61°, Ausbeute 67,2%) kann durch *Fries*sche Verschiebung aus 2-Methyl-4-chlor-phenyl-propionat (Sdp.$_{730}$ 254°, Ausbeute 82%) mit $AlCl_3$ (*C. Ch.* und *B. M.*[7] arbeiteten mit $ZnCl_2$) gewonnen werden.

6 g des Ketones II werden in 150 ml Alkohol aufgeschlämmt, mit 69 g 3%igem Na-Amalgam 15 Min. unter Kühlung kräftig geschüttelt, die Lösung filtriert und dann mit 10%iger Essigsäure auf pH 6 eingestellt. Nach Abdunsten des Alkohols im Vak. verbleiben Kristalle, die, aus Cyclohexan gereinigt, bei 72° schmelzen. Ausbeute 3,9 g = 65%.

$C_{10}H_{13}O_2Cl$. Ber. C 59,85, H 6,53. Gef. C 59,87, H 6,44.

5. *3-(1'-Äthyl-2-hydroxy-3-methyl-5-chlor-benzyl)-4-hydroxy-cumarin XI*

Man löst 3,5 g Benzylalkohol VI in 20 ml Tetrachloräthan, fügt 3 g $CaCl_2$ zu und leitet 15 Min. bei 30° HCl ein. Nach Entfernung des Trocknungsmittels setzt man 4,2 g 4-Hydroxy-cumarin zu und erhitzt die Lösung durch 40 Min. auf 140°. Die nach dem Abkühlen anfallenden Nadeln schmelzen nach mehrmaliger Kristallisation aus Tetrachloräthan bei 223 bis 224°. Ausbeute 2 g = 33,4%.

$C_{19}H_{17}O_4Cl$. Ber. C 66,19, H 4,97. Gef. C 66,25, H 5,15.

6. *[4'-Äthyl-6'-chlor-8'-methyl-benzopyrano-(2',3' : 4,3)]-cumarin XIV*

Aus dem Filtrat von Vers. 5 konnte nach Abblasen des Tetrachloräthans mittels H_2O-Dampf ein in Lauge unlöslicher Rückstand erhalten werden. Ausbeute 2,1 g = 36,9%, Plättchen aus Aceton vom Schmp. 172,5°.

$C_{19}H_{15}O_3Cl$. Ber. C 69,83, H 4,63. Gef. C 70,30, H 4,77.

7. *1^1-Äthyl-2-methoxy-3-methyl-5-chlor-benzylalkohol VII*

10 g 1^1-Äthyl-2-hydroxy-3-methyl-5-chlor-benzylalkohol VI werden in 50 ml 2 n NaOH gelöst, 9,5 g Dimethylsulfat zugegeben und 1 Std. geschüttelt. Das entstehende Öl wird ausgeäthert, die äther. Lösung getrocknet und der Äther abgedampft. Aus sehr viel H_2O Nadeln vom Schmp. 43 bis 44°.

$C_{11}H_{15}O_2Cl$. Ber. C 61,53, H 7,04. Gef. C 61,82, H 7,00.

8. *3-(1^1-Äthyl-2-methoxy-3-methyl-5-chlor-benzyl)-4-hydroxy-cumarin XII*

4,3 g des Methoxylderivates VII werden in 15 ml Tetrachloräthan gelöst, mit 4 g $CaCl_2$ versetzt und 30 Min. lang bei 60° HCl eingeleitet. Nach Entfernung des $CaCl_2$ fügt man 4,8 g IX zu und erwärmt $2^1/_2$ Stdn. zum Sieden. Der nach Abblasen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wird mit Lauge behandelt und der lösliche Anteil mit Säure gefällt. Der hierbei anfallende Niederschlag wird mit Wasser ausgekocht und der Rückstand mit Methanol angerieben. Aus Methanol Nadeln, aus Äthanol Prismen vom Schmp. 178 bis 179°. Ausbeute 1,2 g = 16,7%.

$C_{20}H_{19}O_4Cl$. Ber. C 66,94, H 5,34. Gef. C 67,24, H 5,42.

9. *2-Hydroxy-3,5-dichlor-benzhydrol*[8] *VIII*

Modifiziertes Darstellungsverfahren: 5,3 g III werden in 150 ml Alkohol suspendiert und mit 36,7 g Na-Amalgam reduziert. Nach der üblichen Aufarbeitungsvorschrift wird aus Cyclohexan kristallisiert. Spieße vom Schmp. 94°, Ausbeute 4,9 g = 91%.

10. *[4'-Phenyl-6',8'-dichlor-benzpyrano-(2',3' : 4,3)]-cumarin XV*

2,7 g 2-Hydroxy-3,5-dichlor-benzhydrol VIII werden in 15 ml Tetrachloräthan gelöst, mit 3 g $CaCl_2$ versetzt und dann durch 30 Min. HCl bei 50° eingeleitet. Nach Abtrennung des $CaCl_2$ fügt man 2,4 g IX zu und erhitzt 1 Std. auf 130°. Der nach Entfernung des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wird mit heißer Natronlauge behandelt, abgesaugt, gewaschen und getrocknet. Aus Alkohol lange Nadeln vom Schmp. 200 bis 202°. Ausbeute 0,4 g = 15%.

$C_{22}H_{12}O_3Cl_2$. Ber. C 66,85, H 3,06. Gef. C 66,95, H 3,23.

11. *$1^1,1'^1$-Diphenyl-2,2'-dihydroxy-3,3',5,5'-tetrachlor-dibenzyläther XVI*

Das bei Vers. 10 anfallende alkalische Filtrat wird mit verd. HCl angesäuert, der gefällte Niederschlag abgesaugt, mit Wasser ausgekocht, heiß abgesaugt, getrocknet und aus viel Benzol umkristallisiert. Ausbeute 2,4 g = 92,2%. Aus Trichloräthylen-Alkohol lange Nadeln vom Schmp. 155 bis 156°.

$C_{26}H_{18}O_3Cl_4$. Ber. C 60,02, H 3,49. Gef. C 60,40, H 3,48.

[8] *R. Anschütz* und *J. H. Shores*, Ann. Chem. **346**, 385 (1906).

12. *1¹,1'¹,2,2'-Tetrahydroxy-1¹,1'¹-dimethyl-3,3',5,5'-tetrachlor-diphenyl-äthan XVIII*

Eine Lösung von 20,5 g 2-Hydroxy-3,5-dichlor-acetophenon IV in 200 ml absol. Alkohol wird mit 230 g Na-Amalgam 20 Min. geschüttelt. Nach Neutralisation mit 10%iger Essigsäure und Zugabe von 500 ml H_2O scheidet sich ein kristalliner Niederschlag (ein Gemisch von A und B) ab. Dieser wird mit 50 ml Methanol digeriert, wobei der Hauptteil (A) in Lösung geht. Durch Zugabe von 50 ml H_2O kann XVIII quantitativ wieder ausgefällt werden. Reinigung aus 50%igem Methanol (Nadeln) bzw. aus Tetrachloräthan (Prismen). Ausbeute 9,2 g = 45,2%. Schmp. 198,5 bis 200°.

$C_{16}H_{14}O_4Cl_4$. Ber. C 46,63, H 3,43. Gef. C 46,54, H 3,66.

13. *1¹,1'¹-Dimethyl-2,2'-dihydroxy-3,3',5,5'-tetrachlor-dibenzyläther XVII*

Die bei Vers. 12 anfallenden Plättchen (Substanz B) lassen sich aus Azeton-H_2O reinigen. Sie sublimieren bei 220°, ohne zu schmelzen und enthalten $^1/_2$ Mol Kristallwasser. Schmp. in verschlossenen Röhrchen 261°.

$C_{16}H_{14}O_3Cl_4 \cdot {}^1/_2\, H_2O$. Ber. C 47,43, H 3,73. Gef. C 47,26, H 3,67.

14. *2,3-Dimethyl-5,5',7,7'-tetrachlor-cumarano-(3,2 : 2',3')*-cumaran *XIX*

2 g des Pinakons XVIII werden in 20 ml Tetrachloräthan mit 2 ml $POCl_3$ 5 Stdn. auf 150° erhitzt, das Lösungsmittel mit H_2O-Dampf abgetrieben, der Rückstand mit 10%iger Lauge ausgekocht, dann abgesaugt, gewaschen und getrocknet. Ausbeute 1,7 g = 94,4%. Aus Butanol Nadeln, aus Trichloräthylen-Äthanol Prismen vom Schmp. 247 bis 250°.

$C_{16}H_{10}O_2Cl_4$. Ber. C 51,10, H 2,68. Gef. C 50,92, H 2,83.

15. *3-Benzhydryl-4-hydroxy-cumarin XX*

a) Aus Diphenylchlormethan und IX: 16 g 4-Hydroxy-cumarin und 20 g Diphenylchlormethan in 100 ml Tetrachloräthan werden bis zum Aufhören der HCl-Entwicklung etwa 12 bis 15 Stdn. am Rückfluß gekocht. Man kühlt, saugt die Kristalle ab und wäscht mit wenig Tetrachloräthan nach. Reinigung aus Methanol-H_2O. Ausbeute 28 g = 86%. Schmp. 183 bis 184°.

b) 19 g Benzhydrol und 25 g IX in 150 ml Tetrachloräthan werden mit 10 g $POCl_3$ versetzt und so lange auf 130 bis 140° erwärmt, bis kein HCl mehr entweicht. Man treibt das Tetrachloräthan mit H_2O-Dampf ab, löst den harzigen Rückstand in warmer verd. Natronlauge, behandelt mit Kohle, filtriert und säuert an. Reinigung aus Methanol-H_2O. Ausbeute 22 g = 67%.

c) Kondensation mit HCl: 19 g Benzhydrol und 30 g $CaCl_2$ in 100 ml Tetrachloräthan werden bei 20° mit HCl gesättigt. Man gießt vom Bodensatz ab, wäscht mit 50 ml Tetrachloräthan nach, versetzt die vereinigten Lösungen mit 25 g IX und erwärmt auf 130 bis 140°. Nach der üblichen Aufarbeitung verbleiben 31 g = 94% vom Schmp. 183 bis 184°.

$C_{22}H_{16}O_3$. Ber. C 80,48, H 4,88. Gef. C 80,63, H 4,88.

d) In Anlehnung an das von *H. Pauly* und *K. Lockemann*[9] beschriebene Verfahren kann XX auch wie folgt dargestellt werden.

[9] Ber. dtsch. chem. Ges. 48, 28 (1915).

50 g β,β-Diphenyl-propionsäure werden mit 70 ml Thionylchlorid 2 bis 3 Stdn. gekocht, das überschüssige Thionylchlorid im Vak. abgedampft und das rohe *β,β-Diphenyl-propionylchlorid* (55 g) als solches eingesetzt.

35 g Salizylsäure-methylester in 40 ml Xylol werden mit dem rohen Chlorid 12 Stdn. gekocht. Man kühlt ab, versetzt mit mehr Xylol und wäscht mit H_2O und verd. Sodalösung. Nach dem Trocknen destilliert man im Vak. das Lösungsmittel ab und kristallisiert den Rückstand aus Methanol. Ausbeute 73 g = 90,5%. *Benzhydryl-acetyl-salizylsäure-methylester* schmilzt bei 100 bis 102°.

36 g dieses Esters werden unter Rühren in einer N_2-Atmosphäre auf 165 bis 175° erwärmt und allmählich mit 4,6 g Na versetzt. Dann 1 Std. auf 170° halten, abkühlen und mit wenig Methanol versetzen. Nach Zerstörung des Na versetzt man mit H_2O und äthert aus. Nach Entfernung des Äthers behandelt man die wäßr. Lösung mit Kohle und säuert an. Man erhält auf diese Weise 3,1 g = 9,5% *3-Benzhydryl-4-hydroxy-cumarin* vom Schmp. 181 bis 183°.

$C_{22}H_{16}O_3$. Ber. C 80,48, H 4,88. Gef. C 80,48, H 4,94.

16. *3-Benzhydryl-4-hydroxy-1-thiacumarin XXIII*

In ein Gemisch von 18,4 g Benzhydrol und 20 g $CaCl_2$ in 100 ml Tetrachloräthan leitet man bei 20° HCl bis zur Sättigung ein. Man trennt vom $CaCl_2$ ab, wäscht mit 50 ml Tetrachloräthan nach und versetzt mit 18 g 4-Hydroxy-1-thiacumarin. Diese Suspension wird dann so lange auf 130 bis 140° erhitzt, bis kein HCl mehr entweicht. Nach der üblichen Aufarbeitung verbleiben 12 g = 35%. Aus Dioxan-H_2O Kristalle vom Schmp. 235 bis 237°.

$C_{22}H_{16}O_2S$. Ber. C 76,74, H 4,65, S 9,30. Gef. C 76,57, H 4,72, S 9,26.

17. *3-(1'-Phenylpropyl)-4-hydroxy-cumarin*[4,5] *XXI*

14 g Äthyl-phenyl-carbinol werden in 100 ml Tetrachloräthan gelöst, 30 g $CaCl_2$ zugefügt und bei 20° mit HCl gesättigt. Nach Entfernung des $CaCl_2$ werden 50 ml Tetrachloräthan und 20 g IX zugegeben und die Suspension auf 130 bis 140° bis zum Aufhören der HCl-Entwicklung erwärmt. Der nach Entfernung des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wird in verd. NaOH gelöst, die Lösung mit Tierkohle behandelt, filtriert und angesäuert. Der so gewonnene Niederschlag kristallisiert aus Toluol-Methylcyclohexan bzw. Alkohol-H_2O. Schmp. 177 bis 179°, Ausbeute 2 g = 7%. Der Mischschmp. mit einem auf andere Art[5] hergestellten Präparat ergibt keine Schmelzpunktsdepression.

18. *3-(1'-Phenylpropyl)-4-hydroxy-1-thiacumarin XXIV*

Ein Gemisch von 14 g Äthyl-phenyl-carbinol, 20 g $CaCl_2$ und 100 ml Tetrachloräthan wird bei 20° mit HCl-Gas gesättigt. Nach Entfernung des Bodensatzes und Zugabe von 18 g 4-Hydroxy-1-thiacumarin wird wie üblich verfahren. Reinigung aus Alkohol-H_2O. Ausbeute 2 g = 7%, Schmp. 145 bis 146°.

$C_{18}H_{16}O_2S$. Ber. C 72,98, H 5,40, S 10,81. Gef. C 73,06, H 5,63, S 10,82.

19. *3-Benzyl-4-hydroxy-cumarin*[10] *XXII*

16 g 4-Hydroxy-cumarin IX und 13 g Benzylchlorid in 100 ml Tetrachloräthan werden zirka 15 Stdn. am Rückfluß gekocht. Nach der üblichen Aufarbeitung verbleiben 3,5 g = 14%.

$C_{16}H_{12}O_3$. Ber. C 76,19, H 4,76. Gef. C 76,38, H 4,92.

20. *[4-Hydroxy-cumarinyl-(3)]-N-methylen-phthalimid XXV*

15 g N-Chlormethyl-phthalimid, 18,5 g IX und 1 g $FeCl_3$ in 60 ml Tetrachloräthan werden 3 Stdn. zum Sieden erhitzt. Der nach Entfernung des Lösungsmittels verbleibende Niederschlag wird zweimal mit Benzol ausgekocht und dann aus Butanol kristallisiert. Nadeln vom Schmp. 229 bis 230°, Ausbeute 21,9 g = 91%.

$C_{18}H_{11}O_5N$. Ber. C 67,29, H 3,45. Gef. C 67,43, H 3,49.

21. *[4-Hydroxy-cumarinyl-(3)]-N-methylen-phthalamidsäure XXVI*

3,2 g der Verbindung XXV werden in einer Mischung von 13 ml 2 n NaOH und 13 ml Alkohol gelöst, diese 30 Min. zum Sieden erhitzt, mit HCl angesäuert, der Niederschlag abgesaugt, gewaschen und mit konz. Bicarbonatlösung behandelt, wobei fast alles in Lösung geht. Aus dieser fallen nach dem Ansäuern 3 g = 88% an. Aus Aceton-H_2O lange Nadeln. Beim Erhitzen von XXVI tritt Cyclisierung zu XXV ein.

$C_{18}H_{13}O_6N$. Ber. C 63,72, H 3,86. Gef. C 64,42, H 4,23.

22. *Dikaliumsalz von XXVI*

16,1 g XXV werden in einer Mischung von 65 ml 2 n NaOH und 65 ml Alkohol gelöst, kurz aufgekocht, angesäuert, der anfallende Niederschlag in überschüssiger konz. $KHCO_3$-Lösung gelöst, die Lösung mit der dreifachen Menge Alkohol versetzt, wobei das überschüssige Bicarbonat ausfällt. Die alkohol.-wäßr. Lösung wird nach dem Filtrieren eingedampft, der Rückstand mit Alkohol ausgekocht, das nun rein weiße Salz in 10 ml H_2O gelöst und dann mit 200 ml Aceton gefällt. Feine Nadeln, Ausbeute 16,5 g = 79,3%.

$C_{18}H_{11}O_6NK_2$. Ber. K 19,10. Gef. K 19,52.

Bestimmt als $[(C_6H_5)_4B]K$.

23. *4-Allyloxy-cumarin XXVII*

2,7 g Silbersalz von IX und 3,6 g Allylbromid werden in 15 ml absol. Alkohol 30 Min. zum Sieden erhitzt. Nach Abtrennung des AgBr wird der Alkohol und nicht umgesetztes Allylbromid im Vak. abdestilliert. Nach Behandeln mit Ammoniak bzw. Petroläther verbleiben 2 g Rohprodukt. Aus Methanol oder Cyclohexan lange Nadeln vom Schmp. 115,5°.

$C_{12}H_{10}O_3$. Ber. C 71,28, H 4,99. Gef. C 71,11, H 5,18.

24. *3-Allyl-4-hydroxy-cumarin XXVIII*

10 g Kaliumsalz von IX und 18,3 g Allylbromid werden in 50 ml Alkohol 3 Stdn. zum Sieden erhitzt und Alkohol und überschüssiges Allylbromid

[10] *E. Ziegler* und *H. Junek*, Mh. Chem. 87, 212 (1956).

abdestilliert. Den Rückstand behandelt man mit Ammoniak und entfernt XXVII (3,9 g = 39%), säuert dann an und extrahiert den getrockneten Niederschlag mit heißem Trichloräthylen. Aus diesem oder aus Benzol-Cyclohexan Nadeln vom Schmp. 130 bis 131°. Ausbeute 0,7 g.

$C_{12}H_{10}O_3$. Ber. C 71,28, H 4,99. Gef. C 71,28, H 5,30.

25. *4-(β-Bromäthoxy)-cumarin XXIX*

2,7 g Silbersalz von IX und 6,7 g Äthylenbromid werden in 15 ml Alkohol 30 Min. zum Sieden erhitzt. Aufarbeitung analog Vers. 23. Ausbeute 2,7 g. Aus Methanol oder aus Trichloräthylen Nadeln vom Schmp. 163°.

$C_{11}H_9O_3Br$. Ber. C 49,09, H 3,36. Gef. C 49,18, H 3,54.

Aus 8,3 g Kaliumsalz und 31,2 g Äthylenbromid bildeten sich nach 24 Stdn. nur 7,3 g = 66%.

Vergleichende Untersuchungen der Alkaloide in den Samen, ausgekeimten Samen und Keimpflanzen des Goldregens (Cytisus laburnum)*

Von
M. Pöhm

Aus dem Pharmakognostischen Institut der Universität Wien

(Eingegangen am 25. April 1957)

Beim Auskeimen der Goldregensamen wird das ursprünglich vorhandene Cytisin zum N-Methylcytisin methyliert.

Vor einiger Zeit konnten wir zeigen, daß das jahrzehntelang für das einzige Alkaloid des Goldregens gehaltene Alkaloid Cytisin durchaus nicht in allen Teilen der Pflanze das Hauptalkaloid vorstellt, sondern daß in den im Frühjahr austreibenden Sprossen wesentlich mehr N-Methylcytisin als Cytisin vorhanden ist[1]; auch andere Pflanzenteile enthalten relativ viel N-Methylcytisin, ausgenommen die Samen, in denen praktisch nur das Cytisin gespeichert wird. Neben dem Cytisin finden sich in den Samen noch Spuren von N-Methylcytisin[2], Laburnin[3] und von einem in seiner Konstitution noch unbekannten Alkaloid, das zusammen mit dem Laburnin bei der Hochvakuumdestillation der Gesamtalkaloide als niedersiedende Fraktion anfällt[4].

Schon auf Grund unserer ersten Ergebnisse hinsichtlich der Verteilung des N-Methylcytisins neben dem Cytisin in der Goldregenpflanze glaubten wir schließen zu können, daß dem N-Methylcytisin im Stoffwechsel dieser Pflanzen eine besondere Bedeutung zukommt[1], und wir versuchten daher, tiefer in das Problem einzudringen, indem wir zu verschiedenen

* Herrn Prof. Dr. *F. Wessely* zum 60. Geburtstag ergebenst gewidmet.

[1] *M. Pöhm*, Mh. Chem. **86**, 875 (1955).

[2] *M. Pöhm* und *F. Galinovsky*, Mh. Chem. **84**, 1197 (1953).

[3] *F. Galinovsky*, *H. Goldberger* und *M. Pöhm*, Mh. Chem. **80**, 550 (1949).

[4] *F. Galinovsky*, *O. Vogl* und *H. Nesvadba*, Scient. Pharmaceut. **21**, 256 (1953).

Jahreszeiten die Äste und Wurzeln eines Goldregenstrauches, und zwar getrennt jeweils Holz- und Bastteil, hinsichtlich des Gehaltes an Cytisin und N-Methylcytisin untersuchten[5]; andere Alkaloide fanden sich hiebei nur in geringsten Spuren. Die bis zu diesem Zeitpunkt erhaltenen Ergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengestellt. Im Zuge einer ausführlichen Diskussion dieser Ergebnisse[5] kamen wir zu dem Schluß, daß wahrscheinlich das ursprünglich im Bast gebildete Cytisin als Folge der Stoffwechselvorgänge eines lebhaft tätigen meristematischen Gewebes zum N-Methylcytisin methyliert wird.

Tabelle 1

Erntezeit	% Cytisin (obere Zahl) und N-Methylcytisin (untere Zahl) in den frischen Pflanzenteilen					
	Wurzel		Äste		Sprosse	Samen
	Bast	Holz	Bast	Holz		
April	0,75 0,024	0,17 0,03	0,36 0,04	0,05 0,025	0,008 0,11	— —
Juli	0,64 0,03	0,085 0,015	0,09 0,01	0,008 0,012	— —	1,20 0,04
November	0,47 0,02	0,13 0,02	0,40 0,04	0,04 0,01	— —	— —

Auf der Suche nach weiteren und überzeugenderen Beweisen für die N-Methylierung des Cytisins in Zusammenhang mit meristematischen Vorgängen haben wir Goldregensamen, deren Alkaloidgehalt und -zusammensetzung uns gut bekannt waren, auskeimen lassen und haben die Alkaloide aus den gekeimten Samen, 3 Tage nach Beginn des Auskeimens, untersucht und ebenso die Alkaloide der jungen Keimpflänzchen, die zirka 10 Tage alt waren. Die erhaltenen Ergebnisse sind in der Tabelle 2 zusammengestellt.

Tabelle 2

1 Stück enthält	Cytisin γ	N-Methylcytisin γ
Same	310	10
Gekeimter Same (Keimling 70 Stdn. alt)	200	90
Keimpflänzchen (250 Stdn. alt)	100	185

[5] *M. Pöhm*, Vortrag auf der Arbeitstagung für „Biochemie und Physiologie der Alkaloide" am 9. Oktober 1956 in Quedlinburg. Berlin: Akademie-Verlag. Im Druck.

Man sieht, daß beim Auskeimen sowie bei der frühen Entwicklung des Keimlings zur jungen Keimpflanze die Summe von Cytisin und N-Methylcytisin, welche praktisch dem Gesamtalkaloidgehalt entspricht, weitgehend erhalten bleibt. Die Abnahme von zirka 10% des ursprünglichen Alkaloidgehaltes zu Beginn des Auskeimens könnte eventuell auf Verluste durch Diffusion zurückzuführen sein, da die Samen zum Zwecke des Quellens auf nasses Filtrierpapier gelegt worden waren; es ist aber auch möglich, daß ein Teil des Cytisins weitgehend verändert wird, besonders während der Zeit, wo die Kotylidonen noch in der Samenschale stecken und nicht selbst assimilieren. Betrachtet man das Verhältnis Cytisin zu N-Methylcytisin, so fällt das eindeutige Ansteigen des Gehaltes an N-Methylcytisin auf; hingegen sinkt der Gehalt an Cytisin ab. Die obige Hypothese der N-Methylierung im Zuge der Stoffwechselvorgänge eines Meristems gewinnt durch vorliegende Ergebnisse weitere experimentelle Stützen: beim Auskeimen wurde ungefähr ein Drittel des vorhandenen Cytisins methyliert, in der jungen Keimpflanze ist die Methylierung noch viel weiter fortgeschritten. In beiden Fällen ist allerdings die Möglichkeit der direkten Neubildung des N-Methylcytisins nicht völlig auszuschließen, auf Grund unserer früheren Arbeiten (Tabelle 1) ist sie jedoch unwahrscheinlich; wir werden versuchen, dieses Problem mit Hilfe von Kulturen isolierter Gewebe näher zu studieren. Hingegen kann im Falle der Boraginacee *Caulophyllum thalicroides*, die kein Cytisin enthält, die unmittelbare Bildung des N-Methylcytisins mit größter Wahrscheinlichkeit angenommen werden[5].

Weiters haben wir im Rahmen der vorliegenden Untersuchungen festgestellt, daß das kristallisierte, leicht flüchtige Nebenalkaloid aus den Goldregensamen[4], das in den Samen selbst sowie im Keimling nur in Spuren vorkommt, in der jungen Keimpflanze deutlich vermehrt vorliegt. Die ursprünglich im Samen vorhandene Menge Laburnin scheint jedoch annähernd gleich zu bleiben.

Experimenteller Teil

Das mit Quarzsand unter Befeuchtung mit Methanol zerriebene Pflanzenmaterial wurde im *Soxhlet*-Extraktor mit Methanol erschöpfend extrahiert. Der nach Verdampfen des Methanols im Vak. erhaltene Rückstand wurde mit verd. Salzsäure ausgezogen, diese Lösung filtriert und mit Chloroform erschöpft. Sodann wurden aus der mit Natronlauge stark alkalisch gemachten Lösung die Alkaloide mit Chloroform extrahiert. Diese Chloroformlösung wurde mit einigen Tropfen einer wäßr. Suspension von Silberoxyd versetzt, wodurch die Bildung von Alkaloidhydrochloriden in der Chloroformlösung hintangehalten werden kann, und sodann mit Traganth getrocknet. Der Rückstand dieser Chloroformlösung wurde aus Kugelrohren bei 0,05 Torr destilliert, wobei zwei Fraktionen anfielen. Fraktion „A" geht bei 80 bis 105° (Luftbadtemp.) über und besteht aus Laburnin und dem Alkaloid vom Schmp. 129°, Fraktion „B" destilliert bei 135 bis 160° (Luftbadtemp.)

und besteht aus Cytisin und N-Methylcytisin. Die Fraktion „B" wurde jeweils in Chloroform gelöst und eine Verdünnungsreihe dieser Lösung mit einer Verdünnungsreihe einer bekannten Lösung von reinstem Cytisin und N-Methylcytisin papierchromatographisch nach dem seinerzeit mitgeteilten Verfahren[2] verglichen.

Wir erhielten aus:

1. 780 ausgekeimten Samen, 70 Stdn. nach Beginn des Auskeimens (Keimlinge zirka 20 mm lang):

Fraktion „A": 4 mg, vorwiegend Laburnin; beim Versetzen mit äther. Pikrinsäurelösung fällt das Laburninpikrat aus, Schmp. 171 bis 173°.

Fraktion „B": 226 mg Cytisin : N-Methylcytisin = 7 : 3.

2. 190 Keimpflänzchen, 250 Stdn. alt, vom Beginn des Auskeimens der Samen an gerechnet (Länge zirka 60 mm):

Fraktion „A": 1,8 mg. Nur Spur Laburnin (Isolierung als Pikrat gelang nicht). Beim Behandeln mit wenig Äther werden die sublimierten Kristalle von anhaftendem Laburnin befreit. Schmp. 126 bis 127°. Reaktion nach *van de Moer* ist negativ.

Fraktion „B": 54 mg Cytisin : N-Methylcytisin = 7 : 13.

Für die sorgfältige Durchführung der Keimversuche sei Herrn Dr. *H. Sackl* herzlichst gedankt.

Über Ferrocen-Aminosäuren und verwandte Verbindungen*

Von

K. Schlögl

Aus dem II. Chemischen Institut der Universität Wien

Mit 2 Abbildungen

(Eingegangen am 29. April 1957)

Es wird über die Synthese einer Reihe von Verbindungen berichtet, bei denen es sich gleichzeitig um Ferrocen- und α-Aminosäurederivate handelt. Von beiden Möglichkeiten — C- und N-Ferrocenyl[1]-substituierte Aminosäuren und verwandte Verbindungen, wie Harnstoffe und Hydantoine — wurden Vertreter dargestellt.

So konnten u. a. die beiden Aminosäuren DL-β-Ferrocenyl-α-alanin (IX) und DL-p-Ferrocenyl-phenylalanin (XXIV) auf eindeutigen Wegen erhalten werden.

Im Zuge dieser Arbeit wurde eine Anzahl neuer Ferrocenderivate, darunter auch die „Chalkone" XLI bis XLIII, synthetisiert und die Spektren mehrerer Verbindungen im UV und Sichtbaren aufgenommen.

Das von *Kealy* und *Pauson*[2] 1951 entdeckte Dicyclopentadienyleisen (I, Abb. 1), das mit seiner bemerkenswerten Struktur einen Vertreter einer neuen Klasse von metallorganischen Verbindungen darstellt und wegen seines ausgeprägt aromatischen Verhaltens Ferrocen genannt wurde[3] — ein Name, der sich inzwischen eingebürgert hat und auch in dieser Arbeit verwendet werden soll —, war wegen seiner interessanten

* Herrn Prof. Dr. *F. Wessely* in dankbarer Verehrung zum 60. Geburtstag gewidmet.

[1] Unter Ferrocenyl- soll in Hinkunft der Rest $C_5H_5 \cdot Fe \cdot C_5H_4$- (abgekürzt Fc-) und unter Ferrocenoyl- der Rest $C_5H_5 \cdot Fe \cdot C_5H_4CO$- (Fc · CO-) verstanden werden.

[2] *T. J. Kealy* und *P. L. Pauson*, Nature **168**, 1039 (1951).

[3] *R. B. Woodward*, *M. Rosenblum* und *M. C. Whiting*, J. Amer. Chem. Soc. **74**, 3458 (1952).

Eigenschaften in den letzten Jahren mehrfach Gegenstand auch organisch-präparativer Untersuchungen, wobei manche Reaktionen der aromatischen Chemie realisiert werden konnten und eine Reihe von Derivaten erhalten wurde[4–7].

Zwei Aspekte waren es hauptsächlich, die uns veranlaßten, das Studium des Ferrocens vom Standpunkt der Aminosäure- bzw. Peptidchemie aufzunehmen. Einerseits waren dabei neue Gesichtspunkte und Ergebnisse für die Ferrocenchemie zu erhoffen und anderseits schien es naheliegend, im Hinblick auf das Ferrocen-Ferrocinium-Redoxsystem[4] Ferrocen-Aminosäuren, -Peptide und auch -Polypeptide als Modellsubstanzen für biologisch wichtige Redoxsysteme heranzuziehen.

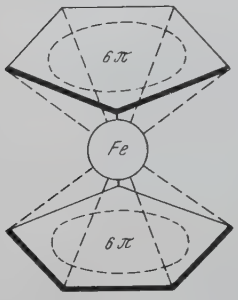


Abb. 1. Ferrocen (I)

In der vorliegenden Arbeit sei — als Grundlage für im oben erwähnten Sinn weiterzuführende Untersuchungen — über die Synthese von Ferrocen-Aminosäuren, ihrer Derivate und ähnlicher Verbindungen berichtet, wobei das Gewicht auf die präparative Seite des Problems gelegt wurde. Im Zusammenhang damit wurde eine Anzahl neuer Ferrocenderivate dargestellt und einige ihrer Reaktionen studiert.

Von Verbindungen, die in einem Molekül gleichzeitig den Ferrocenrest und die α-Aminosäuregruppierung tragen, wurden zwei Typen untersucht, die im folgenden getrennt behandelt werden sollen:

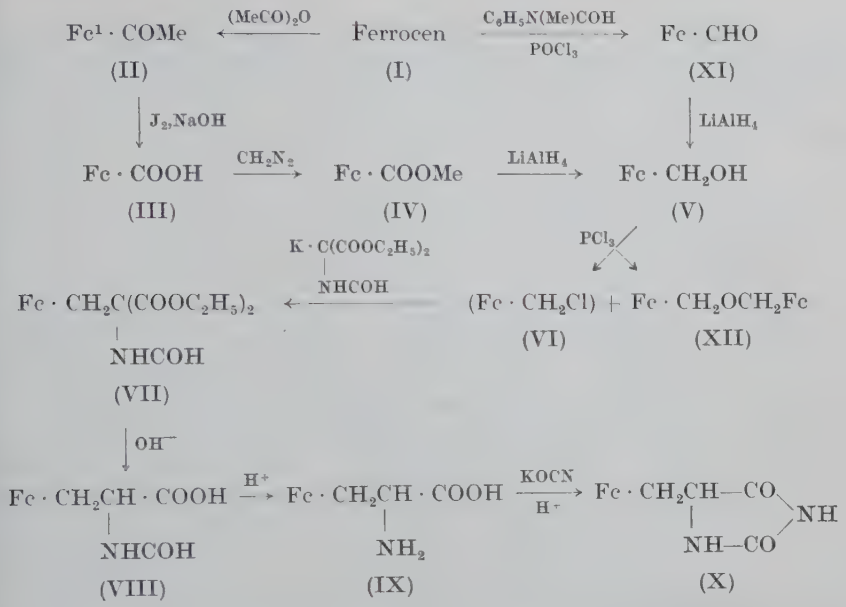
1. α-Aminosäuren (und ihre Derivate), in denen der Ferrocenrest einen Teil des Restes R einer Aminosäure $R \cdot CH(NH_2)COOH$ darstellt, und

2. Verbindungen, in denen der Ferrocenrest über die Aminogruppe mit der Aminosäure bzw. ihren Derivaten verknüpft ist. Hier gibt es wieder die Möglichkeiten von N-*acylierten* (2a) oder N-*alkylierten* Verbindungen (2b).

Ferrocen-Aminosäuren vom Typ 1

Der vom Standpunkt der heute meist verwendeten Aminosäuresynthese naheliegendste Weg zur Darstellung einer Ferrocen-Aminosäure vom Typ 1 war der im folgenden skizzierte, der somit zu einem DL-β-Ferrocenyl[1]-α-alanin (IX) führen mußte:

[4] *P. L. Pauson*, Quart. Rev. Chem. Soc. London **9**, 391 (1955).
[5] *V. Weinmayr*, J. Amer. Chem. Soc. **77**, 3009, 3012 (1955).
[6] *F. S. Arimoto* und *A. C. Haven* jr., J. Amer. Chem. Soc. **77**, 6295 (1955).
[7] *R. Riemschneider* und *D. Hehn*, Chem. Ber. **89**, 155 (1956).



Wie schon *Pauson* angedeutet hatte[4] und wie auch wir bestätigen können, führt Chlormethylierung von Ferrocen (mit Chlormethyläther unter verschiedenen Bedingungen) nur zu höhermolekularen dunkelgefärbten Produkten, bei denen es sich wahrscheinlich um intermolekulare Kondensationsprodukte des primär gebildeten Fc · CH_2Cl (VI) handelt, das unter dem Einfluß der verwendeten Katalysatoren leicht mit dem reaktionsfähigen Ferrocenkern weiter reagiert.

Es wurde also vom Hydroxymethyl-ferrocen (V) ausgegangen, das auf dem Weg: Acetyl-ferrocen (II)[5] → Monocarbonsäure (III)[5] → Methylester (IV)' (I nach V) in guten Ausbeuten glatt zugänglich war, oder auch aus dem inzwischen von *Rosenblum*[8] einerseits und *Pauson* und Mitarbeitern[9] anderseits in vorläufigen Mitteilungen beschriebenen Ferrocen-aldehyd (XI) direkt durch Reduktion mit $LiAlH_4$ erhalten werden konnte.*

Auf unerwartete Schwierigkeiten stieß die Chlorierung des Alkohols (V) zum Chlormethylferrocen (VI); es ist nämlich, wie sich herausstellte, das Chlorid (VI) einerseits sehr reaktionsfähig und geht beim Versuch, es zu isolieren, besonders aber beim Erwärmen in konz. Lösung oder in fester Substanz, in unlösliche Verbindungen (wahrscheinlich Konden-

[8] *M. Rosenblum*, Chem. and Ind. **1957**, 72.

[9] *G. D. Broadhead, J. M. Osgerby* und *P. L. Pauson*, Chem. and Ind. **1957**, 209.

* Anmerkung während der Korrektur: Der Alkohol (V) wurde kürzlich auch von *J. K. Lindsay* und *Ch. R. Hauser* [J. Org. Chem. **22**, 355 (1957)] aus dem in Fußnote 10 erwähnten Ammoniumsalz mit NaOH erhalten.

sationsprodukte) über, anderseits entsteht bei der Chlorierungsreaktion in wechselnden Ausbeuten, manchmal auch als Hauptmenge, nebenbei durch (formale) Wasserabspaltung (V + VI) der Bis-ferrocenylmethyläther (XII), der als einziges Reaktionsprodukt in guter Ausbeute bei der Behandlung von Hydroxymethylferrocen (V) mit PBr_3 erhalten wird.

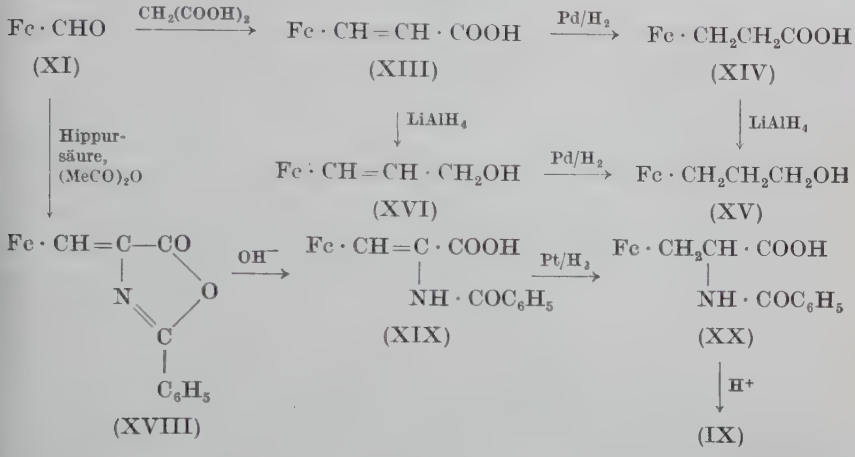
Unter Rücksichtnahme darauf erwies es sich am besten, den Alkohol (V) in Benzol bei Zimmertemp. (mit PCl_3 oder PCl_5) zu chlorieren und die Lösung (nach Entfernung der Phosphorsäure bzw. des $POCl_3$) direkt mit festem Kaliumformaminomalonester umzusetzen, wobei der gewünschte substituierte Malonester (VII) in Ausbeuten bis zu 45% (bezogen auf V) erhalten werden kann[10]. Alkalische Verseifung (und Decarboxylierung) liefert dann das N-Formyl-ferrocenyl-alanin (VIII), das schließlich beim kurzen Erhitzen mit Salzsäure ebenfalls in guten Ausbeuten in die gewünschte Aminosäure (IX) übergeht. Wird der *rohe* Malonester (VII) verseift, dann läßt sich dabei der aus V mitentstandene unverseifbare Äther (XII) bequem abtrennen. Das Ferrocenyl-alanin (IX) stellt eine gut kristallisierte (aus Wasser mit 1 H_2O) Verbindung dar, die die üblichen Reaktionen der α-Aminosäuren gibt und papierchromatographisch einheitlich ist. Die Erkennung am Papier erfolgt entweder durch die gelbe Eigenfarbe der Substanz oder in üblicher Weise mit Ninhydrin. Wie zu erwarten, lag der R_F-Wert etwas höher als der des Phenylalanins (0,70 gegen 0,60 für Phe). Zur Charakterisierung wurde noch mit Kaliumcyanat (und durch anschließende Säurebehandlung) das kristallisierte Hydantoin (X) dargestellt.

Im Hinblick auf die Reaktionsfähigkeit des Chlorides (VI) wurde einerseits das 3-Ferrocenyl-propanol-1 (XV) und anderseits durch *Friedel-Crafts*-Reaktion von Ferrocen mit Chloracetylchlorid in allerdings nur mäßiger Ausbeute das Chloracetylferrocen (XVII, $Fc \cdot COCH_2Cl$) dargestellt, das sich, im Gegensatz zum Chlormethylferrocen (VI), als stabil erwies. XV war aus der Ferrocenyl-acrylsäure (XIII)[9] durch Hydrierung und $LiAlH_4$-Reduktion glatt zugänglich, während Reduktion von XIII mit $LiAlH_4$ im Gegensatz zur Zimtsäure, die dabei Hydrozimtalkohol liefert[11], nur bis zum Ferrocenyl-allylalkohol (XVI) führte, der dann weiter zum gesättigten Alkohol (XV) hydriert werden konnte. Weder XV, mit PCl_5 chloriert, noch das Chloracetylferrocen (XVII) gaben aber mit Kaliumformaminomalonester in nennenswerten Aus-

[10] Dieser Malonester (VII) kann auch — nach einer persönlichen Mitteilung von Herrn Dr. *Pauson* — aus dem Ammoniumsalz $Fc \cdot CH_2NMe_3I$ [*Ch. R. Hauser* und *J. K. Lindsay*, J. Org. Chem. **21**, 382 (1956)] durch Umsetzung mit Formaminomalonester gewonnen werden.

[11] *F. A. Hochstein* und *W. G. Brown*, J. Amer. Chem. Soc. **70**, 3484 (1948).

beuten die gewünschten Reaktionsprodukte, also die entsprechend substituierten Malonester. Die Hoffnung, hier vielleicht in glatterer Reaktion solche Malonester und damit die entsprechenden Aminosäuren zu erhalten, hatte sich also nicht erfüllt.



Zur Darstellung des Ferrocenyl-alanins (IX) schien eine zweite Möglichkeit über das Azlakton (XVIII) gegeben, das aus Ferrocen-aldehyd und Hippursäure dargestellt werden kann. Dieser Weg war schon von Dr. *Pauson* im Zuge seiner Untersuchungen über den Ferrocen-aldehyd beschritten worden[12]. Während sich das Azlakton glatt zur α-Benzoylamino-ferrocenyl-acrylsäure (XIX) aufspalten und dann reduzieren läßt — nach *Pauson*[12] mit Na in Alkohol zur Hexahydrobenzoyl-aminosäure, während wir mit Pt/H_2 in Eisessig zu XX hydrierten, das anscheinend mit etwas Hexahydroverbindung verunreinigt ist —, stieß (wieder in Übereinstimmung mit *Pauson*[12]) die Hydrolyse auf unerwartete Schwierigkeiten und gab nur geringe Mengen der Aminosäure (IX), die wir papierchromatographisch identifizierten.

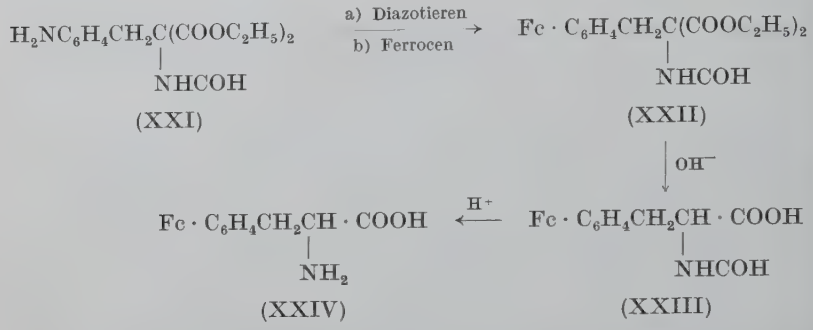
Um diese Schwierigkeit zu umgehen, wurde versucht, den Aldehyd mit Acetylglycin zum 2-*Methyl*-azlakton umzusetzen, da anzunehmen war, daß nach Hydrolyse sich die Acetylverbindung analog der Formylverbindung (VIII) leichter als das Benzoylderivat würde hydrolysieren lassen. Es konnte aber — wahrscheinlich wegen der geringeren Bildungstendenz und der größeren Reaktionsfähigkeit dieser Methyl-azlaktone[13] — kein definiertes Produkt isoliert werden.

Der Weg der Kondensation des Aldehyds (XI) mit Hydantoin wurde nicht beschritten, da erwartungsgemäß die Hydrolysebedingungen für Hydantoine (wie wir auch durch Hydrolyseversuche am 5-Ferrocenylmethyl-

[12] Persönliche Mitteilung. Siehe auch Fußnote 9.
[13] *H. E. Carter*, Org. React. **3**, 198 (1947).

hydantoin X zeigen konnten) bei Ferrocenderivaten zu energisch sind und zur weitgehenden Zerstörung des Ferrocenanteiles führen.

Eine weitere Möglichkeit zur Einführung des Ferrocenylrestes in einen α-Aminosäurerest schien durch die *Gomberg*-Reaktion gegeben, die bei Ferrocenderivaten glatt verläuft[4, 5, 14].



Es konnte so das Diazoniumchlorid aus p-Aminobenzyl-formaminomalonester (XXI) in 64%iger Ausbeute (bezogen auf umgesetztes Ferrocen, das gehört zu den höchsten bei dieser Reaktion beim Ferrocen erhaltenen Ausbeuten[4, 14]) zum gewünschten Malonester (XXII) umgesetzt werden, der dann zur Formylaminosäure (XXIII) verseift (und decarboxyliert) und schließlich zur Aminosäure p-Ferrocenyl-phenylalanin (XXIV) hydrolysiert wurde. Da die beiden letzten Stufen mit über 80%iger Ausbeute verlaufen, bietet dieser Weg eine besonders einfache Möglichkeit zur Darstellung einer Ferrocen-Aminosäure vom Typ 1 (S. 602). Auch hier wurde die Einheitlichkeit der Aminosäure (XXIV) papierchromatographisch überprüft. Der R_F-Wert lag wieder im Vergleich zur entsprechenden Phenylverbindung (β-Diphenylyl-alanin)[15] höher (0,77 gegen 0,73).

Ferrocen-Aminosäuren vom Typ 2

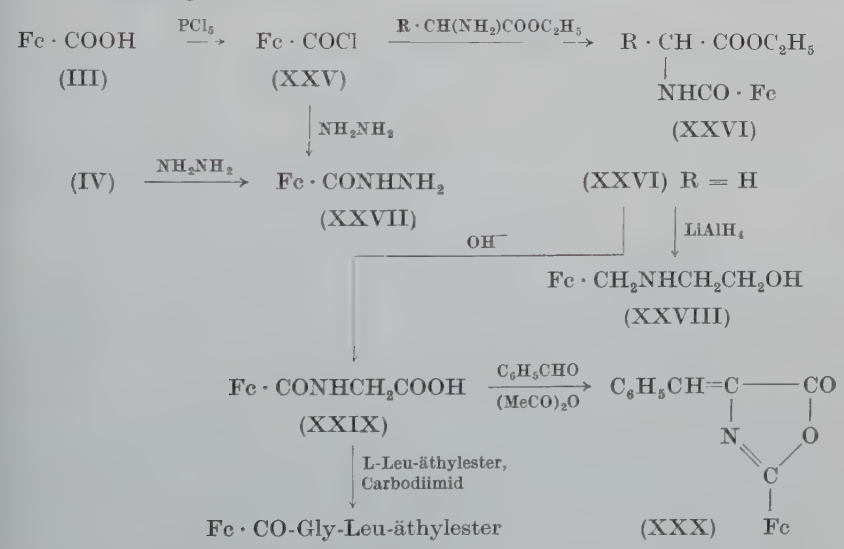
2 a) Der einfachste Weg zur Realisierung der zweiten eingangs erwähnten Möglichkeit zur Darstellung von Ferrocenderivaten, in denen diesmal im Gegensatz zu Typ 1 (S. 602) der Ferrocenrest über die Aminogruppe mit der α-Aminosäure verbunden ist, besteht in deren Umsetzung mit Ferrocenoylchlorid (XXV). Dieses Chlorid ist aus der Säure (III) mit PCl_5 in Benzol glatt darstellbar und wird (nach *Arimoto* und *Haven*[6]) nicht in Substanz isoliert, sondern nach Entfernung des $POCl_3$ (im Vak. bei erhöhter Temperatur) weiter umgesetzt. XXV ist im Hinblick auf die (Thermo)labilität des Chlormethylferrocens (VI) im Vergleich zu

[14] *G. D. Broadhead* und *P. L. Pauson*, J. Chem. Soc. London **1955**, 367.
[15] *K. Schlögl* und *H. Fabitschowitz*, Mh. Chem. **86**, 233 (1955).

diesem deutlich stabiler, da man selbst nach relativ energischer Behandlung bei der Aufarbeitung immer noch ausgezeichnete Ausbeuten an den Umsetzungsprodukten erhält. Dies findet eine Parallele darin, daß auch das Chloracetylferrocen (XVII) stabiler (in Substanz isolierbar) als das Chlormethylferrocen (VI) selbst ist. In beiden Fällen (XXV und XVII) scheint also ein stabilisierender Einfluß der CO-Gruppe vorzuliegen.

Die Umsetzung des Säurechlorids (XXV) mit Aminosäureestern (Glycin-, Leucin-, Phenylalanin- und Methionin-äthylester) gab sehr gute Ausbeuten der entsprechenden N-Ferrocenoylderivate (XXVI, R = H, Me_2CHCH_2-, $C_6H_5CH_2$- und $MeSCH_2CH_2$-); außerdem konnte XXV noch mit einem Überschuß Hydrazinhydrat zum Hydrazid (XXVII) umgesetzt werden, das ferner aus dem Methylester (IV) mit Hydrazin unter energischen Bedingungen erhalten werden kann.

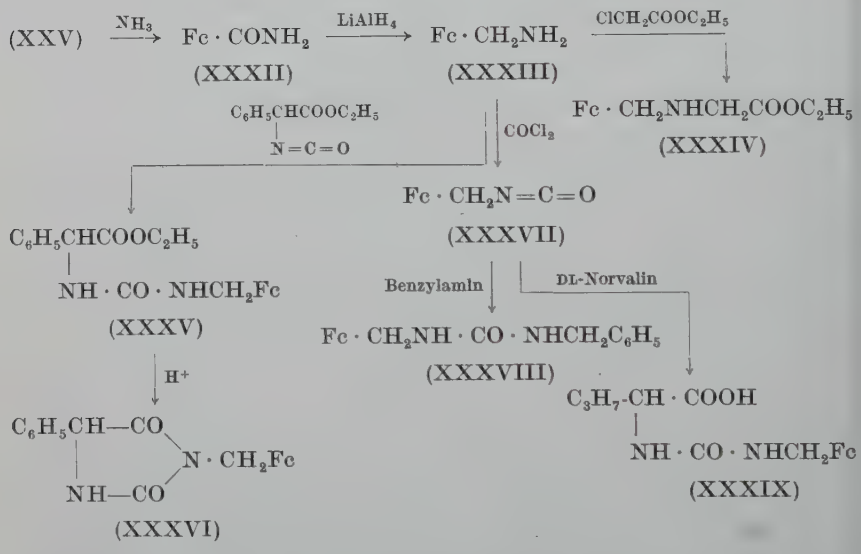
Reaktionen dieser Ferrocenoyl-aminosäureester, wie etwa Reduktion des Glycinesters mit $LiAlH_4$ zum Aminoalkohol (XXVIII), Verseifung zu den Ferrocenoyl-aminosäuren, von denen wieder das Glycinderivat (XXIX) mit Benzaldehyd und Acetanhydrid zum Azlakton (XXX) oder mit Leucinester (unter Verwendung von Cyclohexyl-carbodiimid) zum Ferrocenoyl-glycyl-leucinester (XXXI) (und nach Verseifung zum Fc · CO-Dipeptid) umgesetzt wurde, sind in der folgenden Formelübersicht zusammengefaßt:



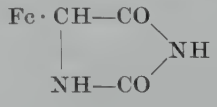
2 b) Handelte es sich bei den Verbindungen XXVI, XXIX und XXXI um N-acylierte Aminosäurederivate, so sollen jetzt N-alkylierte Derivate

besprochen werden, bei denen der Ferrocenrest einen Teil des Alkylrestes darstellt, von welchen z. B. im Aminoalkohol (XXVIII) ein Vertreter bereits erwähnt wurde. Reduzierte man Ferrocenoyl-amid (XXXII) — aus dem Chlorid (XXV) mit Ammoniak erhältlich[6] — mit $LiAlH_4$ zum Amin (XXXIII), dann konnte dieses mit Chloressigsäure-äthylester zum N-Ferrocenylmethyl-glycinester (XXXIV) umgesetzt werden.

Ausgehend vom Aminomethylferrocen (XXXIII) ließ sich noch ein Typ von Ferrocenderivaten darstellen, nämlich solche, in denen der Ferrocenrest in einen Harnstoff eingebaut ist. Einerseits konnte das Amin mit N-Carbonyl-C-phenylglycinester (als Isocyanat) in glatter Reaktion zum Harnstoffderivat (XXXV) umgesetzt werden, das bei Säurebehandlung Ringschluß zum Hydantoin (XXXVI) erleidet, anderseits ließ sich aus dem Chlorhydrat des Amins (XXXIII) mit Phosgen das Ferrocenylmethyl-isocyanat (XXXVII) gewinnen, das weiteren Reaktionen mit Aminen zugänglich war. [Mit Benzylamin zum N-Ferrocenylmethyl-N′-benzyl-harnstoff (XXXVIII) und mit Norvalin zum N-Ferrocenylmethyl-N′-(α-carboxy-n-butyl)-harnstoff (XXXIX)].



Ein ähnlicher Verbindungstyp liegt schließlich im 5-Ferrocenylhydantoin (XL) vor, das aus Ferrocenaldehyd (XI) mit Kaliumcyanid und Ammoncarbonat erhalten wurde. Ein Homologes davon (X) war



(XL)

schon oben erwähnt worden. Mit Acetylferrocen dagegen konnte auf diesem Wege keine Umsetzung (zum 5-Ferrocenyl-5-methyl-hydantoin) erreicht werden — es wurde nur unverändertes Ausgangsmaterial rückgewonnen —, während beim Acetophenon die *Bucherer-Bergs*-Hydantoinsynthese glatt verläuft. Es liegt hier also ein weiteres Beispiel für die verschiedene Reaktionsweise von Phenyl- und Ferrocenylverbindungen

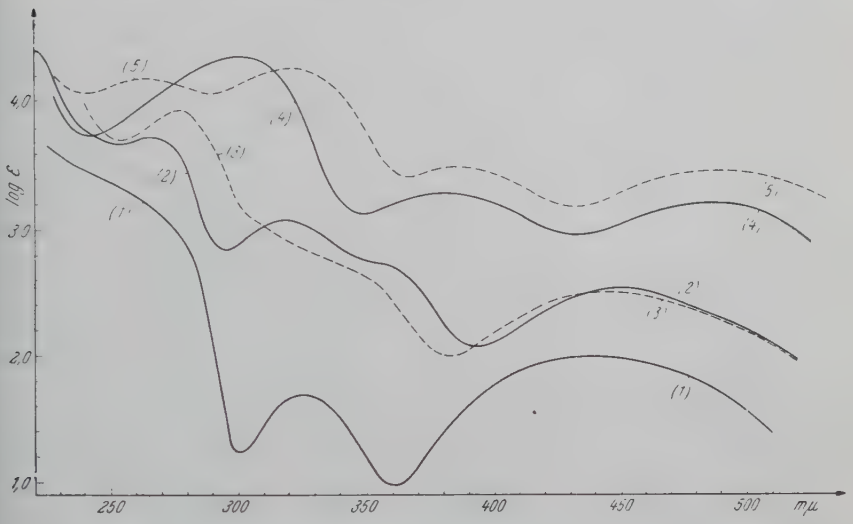
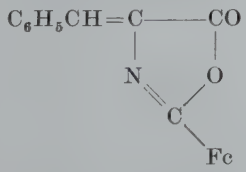


Abb. 2. Spektren. Lösungsmittel siehe Tabelle 1. (1): Ferrocen (I); (2): Fc · COMe (II); (3): Fc · CH=CHCH$_2$OH (XVI); (4): Fc · COCH=CH · C$_6$H$_5$ (XLI); (5): Fc · CH=CHCOC$_6$H$_5$ (XLII)

vor, nachdem schon $LiAlH_4$-Reduktion der Ferrocenyl-acrylsäure im Gegensatz zur Zimtsäure nur bis zum ungesättigten Alkohol geführt hatte (S. 604).

Zum Abschluß seien noch kurz 3 Ferrocenderivate erwähnt, die zwar in keinem unmittelbaren Zusammenhang mit der Problemstellung Ferrocen-Aminosäuren stehen, jedoch von anderen Gesichtspunkten Interesse beanspruchen können. Es war nämlich als Derivat des für die Synthese von (IX) benötigten Acetylferrocens durch Umsetzung mit Benzaldehyd die Benzylidenverbindung (XLI) dargestellt worden. Es schien nun naheliegend, durch Umsatz des Ferrocenaldehyds mit Acetophenon auch die isomere Verbindung (XLII) darzustellen. Die beiden isomeren „Chalkone" zeigten wohl sehr ähnliche Schmelzpunkte und Löslichkeitseigenschaften, unterschieden sich jedoch deutlich in ihren UV-Spektren (siehe Tabelle 1 und Abb. 2) und in ihren Dihydroverbindungen (erhalten durch katalytische Hydrierung), die im Fall von XLI kristallin, im Fall des isomeren XLII jedoch ölig waren. Schließlich wurde noch aus Ferrocenaldehyd mit o-Hydroxy-acetophenon das

Tabelle 1. Spektren im UV und Sichtbaren

Verbindung	Nr.	Lösungsmittel	Maxima*							
			λ(mμ)	ε	λ	ε	λ	ε	λ	ε
Ferrocen	I	Hexan					325	50	440	92
$FcCH_2OCH_2Fc$	XII	Hexan					325	149	440	227
FcCOMe	II	Hexan	221	26600	268	5550	320	1200	450	345
							(360)	(508)		
FcCOOH	III	Dioxan	(265)	(8310)	305	1120	(340)	(337)	442	228
$FcCH=CHCH_2OH$	XVI	Dioxan			277	8970	(345)	(470)	449	315
$FcCH=CHCOOH$	XIII	Dioxan	248	16600	294	17100	360	2014	467	1107
	XXX	Dioxan	239	15890	356	32500	(370)	(30400)	503	3750
$FcCOCH=CHC_6H_5$	XLI	Dioxan			300	23180	383	1960	488	1660
$FcCH=CHCOC_6H_5$	XLII	Dioxan	266	14800	320	18880	387	3120	490	2970
$FcCH=CHCOC_6H_4OH$	XLIII	Dioxan	277	12300	336	18290	(400)	(5340)	515	4120

* Die Werte für Schultern sind in Klammern gesetzt.

„Hydroxy-chalkon" (XLIII) dargestellt, bei dem ein Ringschluß zum „Flavanon" jedoch bis jetzt nicht erreicht werden konnte.

$Fc \cdot COCH{=}CHC_6H_5$ (XLI) $Fc \cdot CH{=}CHCOC_6H_5$ (XLII) $Fc \cdot CH{=}CHCOC_6H_4OH$ (o-) (XLIII)

Von mehreren der in dieser Arbeit dargestellten Ferrocenderivaten, besonders aber von solchen mit interessanten chromophoren Gruppen am Ferrocenkern, wurden auch die Spektren im UV und Sichtbaren aufgenommen[16], die mit den Erwartungen im Hinblick auf das bereits vorliegende Tatsachenmaterial[4, 5] in Übereinstimmung waren. Während sich die Spektren der Ferrocenalkylderivate (wie etwa der Alkohole V und XV oder des Äthers XII) kaum von dem des Ferrocens selbst unterscheiden, bedingt Einführung einer CO-Gruppe (wie im Acetylferrocen und den Amiden) ebenso wie die einer Doppelbindung in Konjugation zum Ferrocenkern (Ferrocenyl-allylalkohol XVI) deutliche Verschiebung der Hauptbanden ins längerwellige Bereich, die natürlich bei Konjugation mit einer weiteren chromophoren Gruppe, besonders in den zuletzt genannten „Chalkonen" (XLI bis XLIII), aber auch in der Acrylsäure (XIII) und stark im Azlakton (XXX) zunimmt.

Diese Ergebnisse ermöglichen es, Aussagen über den Verlauf gewisser Reaktionen zu machen. So war z. B. die Tatsache, daß Reduktion der Ferrocenyl-acrylsäure (XIII) mit $LiAlH_4$ nur bis zum ungesättigten Alkohol (XVI) führt, primär aus dem UV-Spektrum des Reaktionsproduktes erkannt worden.

In der Tabelle 1 sind die Wellenlängen der Maxima sowie die zugehörigen ε-Werte enthalten. In der Abb. 2 sind einige der charakteristischen Spektren wiedergegeben. Die Spektren wurden in Hexan bzw. Dioxan mit einem *Beckman*-Recording-Spektrophotometer DK 1 aufgenommen[16, 17].

Experimenteller Teil

In den experimentellen Teil wurde auch die Beschreibung der Darstellung einzelner Verbindungen aufgenommen (wie etwa XI, XIII, XVIII und XIX), die zwar in der Literatur erwähnt sind, über die jedoch noch keine experimentellen Details vorliegen.

Acetylferrocen und *Ferrocen-monocarbonsäure* (II und III) wurden nach *Weinmayr*[5] dargestellt.

Ferrocen-monocarbonsäure-methylester (IV)

12,0 g der Säure (III) wurden in einer Mischung aus 40 ml Methanol und 60 ml Äther suspendiert und unter Kühlung mit einer äther. Diazo-

[16] Die Aufnahme der Spektren verdanke ich Herrn Dr. *J. Derkosch.*

[17] Für die leihweise Überlassung dieses Gerätes haben wir der Fa. Beckmann-München und deren österreichischer Vertretung, der Fa. Inula-Wien, bestens zu danken.

methanlösung versetzt. Unter N_2-Entwicklung ging der Niederschlag in Lösung. Nach 1 Std. wurde im Vak. abgedampft und der Rückstand aus Methanol-Wasser umkristallisiert. Ausbeute 12,0 g (94% d. Th.). Schmp. 70 bis 72°[18] (Lit.-Schmp. 70 bis 71°[19]).

Ferrocen-monoaldehyd (XI)

Eine Mischung aus 10 g (0,075 Mol) N-Methyl-formanilid und 11,5 g (0,075 Mol) $POCl_3$ wurde nach 1 Std. mit 30 ml Chlorbenzol verdünnt und unter Rühren in N_2-Atmosphäre 9,3 g (0,05 Mol) Ferrocen in kleinen Portionen zugegeben. Nach der Zugabe wurde innerhalb 15 Min. auf 80 bis 90° aufgeheizt und bei dieser Temp. $1^1/_2$ Stdn. belassen. Nach weiterem Rühren bei Zimmertemp. (2 Stdn.) wurde die tief dunkelrote viskose Masse mit gesättigter Na-Acetatlösung verrührt und das Gemisch mehrfach mit Äther ausgeschüttelt. Die Ätherextrakte wurden mit Wasser und Bikarbonatlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Zur Entfernung von noch vorhandenem Methylanilin und Chlorbenzol wurde durch den Ätherrückstand — in Wasser suspendiert — 10 Min. Wasserdampf geblasen, wobei auch 1,0 g Ferrocen mit überging. Nach erneutem Ausäthern des Kolbeninhaltes und Trocknen der Ätherlösung wurde der Ätherrückstand in wenig Methanol gelöst, von ungelöstem Ferrocen (1,0 g) abgesaugt und dann mit gesättigter $NaHSO_3$-Lösung geschüttelt, wobei nach kurzer Zeit ein dichter Niederschlag ausfiel, der nach dem Kühlen abgesaugt und mit Bisulfitlösung und Petroläther gewaschen wurde. Zur Gewinnung des freien Aldehyds löste man die noch feuchte Bisulfitverbindung in Wasser und zersetzte unter Äther mit Natriumcarbonat. Der Ätherrückstand lieferte 3,1 g feste rote Substanz vom unscharfen Schmp. 118 bis 123°, nach vorherigem Sintern. Für alle weiteren Umsetzungen war der Aldehyd rein genug. Ausbeute (bezogen auf nicht rückgewonnenes Ferrocen) 36% d. Th. (*Rosenblum*[8] gibt als Schmp. 120 bis 122° an).

Hydroxymethylferrocen (V)

a) 9,0 g Methylester (IV), in 150 ml absol. Äther gelöst, wurden unter Rühren zu 1,0 g $LiAlH_4$ in 100 ml Äther getropft. Nach 2stünd. Erhitzen unter Rückfluß wurde mit der minimalen Menge Wasser zersetzt, vom Niederschlag abgesaugt, gut mit Äther nachgewaschen und die Ätherlösung verdampft, wobei man 7,6 g (95% d. Th.) bereits sehr reines Produkt vom Schmp. 78 bis 80° erhielt, das durch Umkristallisieren aus Petroläther (bis 65°) analysenrein erhalten wurde. Schmp. 79 bis 81° (Nadeln).

$C_{11}H_{12}FeO$. Ber. C 61,15, H 5,60. Gef. C 61,06, H 5,57.

b) Durch Reduktion des Aldehyds (XI) mit $LiAlH_4$ in absol. Äther wurde ein mit nach a) dargestelltem Produkt identisches Hydroxymethylferrocen in 90%iger Ausbeute erhalten.

Ferrocenylmethyl-formamino-malonsäure-diäthylester (VII)

Eine Lösung von 1,73 g V in 25 ml absol. Benzol wurde mit 0,2 ml Pyridin versetzt und unter N_2 tropfenweise (Eiskühlung!) mit 0,45 g PCl_3 in 5 ml

[18] Alle Schmelzpunkte dieser Arbeit wurden im Schmelzpunktapparat nach *Kofler* bestimmt.

[19] *R. A. Benkeser, D. Goggin* und *G. Schroll*, J. Amer. Chem. Soc. **76**, 4025 (1954).

Benzol versetzt. Nach 4 Stdn. Rühren bei Zimmertemp. wurde mit Benzol verdünnt, mit Wasser und $NaHCO_3$-Lösung gewaschen, über $CaCl_2$ getrocknet und die Benzollösung (zirka 50 ml) mit 2 g festem Kaliumformaminomalonester[20] zuerst 1 Std. bei Zimmertemp. und dann 5 Stdn. unter Rückfluß gerührt. Nach Stehen über Nacht wurde abgesaugt, mit Benzol und Äther gewaschen, das Filtrat abgedampft, in Äther aufgenommen, von etwas Unlöslichem filtriert, mit Wasser gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Der Abdampfrückstand (2 g) wurde schließlich im Kugelrohr bei 0,05 Torr destilliert, wobei die Hauptmenge (1,46 g, das sind 45% d. Th.) bei 175 bis 185° Luftbadtemp. überging. Aus Benzol-Petroläther Stäbchen. Schmp. 89 bis 92°.

$C_{19}H_{23}FeNO_5$. Ber. C 56,88, H 5,78, OC_2H_5 22,50.
Gef. C 56,60, H 5,70, OC_2H_5 22,69.

Bis-ferrocenylmethyl-äther (XII)

Wurden 1,6 g Hydroxylmethylferrocen (V), wie bei VII beschrieben, statt mit PCl_3 mit PBr_3 (1,0 g) behandelt, dann lieferte die Benzollösung nach dem Waschen mit Wasser, $NaHCO_3$-Lösung und Trocknen mit $CaCl_2$ beim Abdampfen 1,1 g (71% d. Th.) festen Rückstand, der, aus Benzol-Petroläther umkristallisiert, von 134 bis 136° schmolz.

$C_{22}H_{22}Fe_2O$. Ber. C 63,81, H 5,35. Gef. C 63,80, H 5,45.

N-Formyl-DL-ferrocenyl-alanin (VIII)

0,8 g (2 mMol) Malonester (VII) in 15 ml warmen Äthanol gelöst, wurden mit 5 ml n NaOH versetzt und nach Stehen über Nacht 1 Std. am Wasserbad erhitzt. Nach Abdampfen der Hauptmenge des Alkohols im Vak. wurde von wenig Ungelöstem filtriert (bei der Verseifung von rohem Malonester VII fällt hier in wechselnden Mengen der Äther XII an) und mit HCl angesäuert (und zur Decarboxylierung kurz erwärmt), wobei 0,45 g (75% d. Th.) der Formylaminosäure ausfielen, die aus Benzol-, das etwas Methanol enthielt, Petroläther umkristallisiert wurde. Blättchen. Schmp. 180 bis 185° (Zers.).

$C_{14}H_{15}FeNO_3$. Ber. C 55,84, H 5,02. Gef. C 55,83, H 5,31.

DL-β-Ferrocenyl-α-alanin (IX)

0,4 g (VIII) wurden in einer Mischung aus 4 ml konz. HCl und 2 ml Eisessig suspendiert und unter N_2 25 Min. gekocht. Schon nach wenigen Min. war die Lösung klar. Es wurde im Vak. abgedampft und der feste Rückstand, in heißem Wasser gelöst, mit einer gesättigten heißen Na-Acetatlösung tropfenweise versetzt. Beim Kühlen trat sofort Kristallisation ein. Zur Analyse wurde noch einmal aus heißem Wasser umkristallisiert. Ausbeute an Rohprodukt: 0,30 g (78% d. Th.). Stäbchen, Schmp. ab 190° allmähliche Dunkelfärbung, jedoch bis 300° keine weitere Veränderung.

$C_{13}H_{15}FeNO_2 \cdot H_2O$. Ber. C 53,63, H 5,88, N_{NH_2} 4,81.
Gef. C 54,17, H 6,19, N_{NH_2} 4,79.

R_F: (Schleicher-Schüll 2043 a, Butanol-Äthanol-Ammoniak-Wasser 4 : 4 : 1 : 1) 0,70 (Phenylalanin: 0,60).

[20] *K. Schlögl* und *H. Fabitschowitz*, Mh. Chem. **85**, 1223 (1954).

5-Ferrocenylmethyl-hydantoin (X)

0,15 g Aminosäure und 80 mg KOCN wurden in 5 ml Wasser 15 Min. zum Sieden erhitzt, dann die klare Lösung mit konz. HCl angesäuert und weitere 5 Min. gekocht. Es wurde ungeachtet des gebildeten Niederschlages im Vak. abgedampft, der Rückstand in Wasser aufgenommen, abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert. Prismen. Schmp. 217 bis 219° (Braunfärbung).

$C_{14}H_{14}FeN_2O_2$. Ber. C 56,41, H 4,73. Gef. C 56,98, H 4,79.

Chloracetylferrocen (XVII)

Eine Lösung von 3,7 g (0,02 Mol) Ferrocen in 30 ml Methylenchlorid wurde unter Rühren und Eiskühlung tropfenweise mit einer Lösung von 2,67 g (0,02 Mol) $AlCl_3$ und 2,26 g (0,02 Mol) Chloracetylchlorid in 40 ml Methylenchlorid versetzt. Nach 2 Stdn. Rühren bei Zimmertemp. und kurzem Erwärmen (5 Min.) unter Rühren wurde mit Eiswasser und HCl zersetzt, mit Äther verdünnt, die organische Phase mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und abgedampft. (Die stark gefärbten wäßr. Lösungen lieferten beim Behandeln mit Zn-Staub und Ausäthern 1,2 g Ferrocen.) Chromatographie des Rückstandes über Al_2O_3 *(Brockmann)* mit Benzol-Petroläther lieferte weitere 0,6 g Ferrocen und (aus einer folgenden roten Zone) 0,6 g (22% d. Th., bezogen auf nicht rückgewonnenes Ferrocen) Chloracetylferrocen, das, aus Benzol-Petroläther umkristallisiert (Nadeln), von 92 bis 93° schmolz.

$C_{12}H_{11}ClFeO$. Ber. Cl 13,50. Gef. Cl 13,20.

Ferrocenyl-acrylsäure (XIII)

0,65 g Ferrocenaldehyd (XI) und 0,31 g Malonsäure (molare Mengen) wurden in 1 ml trockenem Pyridin gelöst, mit 2 Tropfen Piperidin versetzt und 1 Std. am Wasserbad erhitzt. Nach dem Verdampfen überschüssigen Pyridins im Vak. wurde der braunrote Rückstand in Äthanol gelöst, mit Wasser und etwas HCl versetzt und der Niederschlag nach Stehen auf Eis abgesaugt. 0,58 g (75% d. Th.). Aus Äthanol-Wasser Stäbchen. Schmp. 183 bis 185° (Zers.) (*Pauson*[9] gibt 187° an).

$C_{13}H_{12}FeO_2$. Ber. C 60,97, H 4,72. Gef. C 60,89, H 4,75.

β-Ferrocenyl-propionsäure (XIV)

Katalytische Hydrierung von XIII in Äthanol mit Pd/C (10%ig) lieferte in fast quantitativer Ausbeute (die Wasserstoffaufnahme war nach 15 Min. beendet) die Dihydroverbindung. Aus Benzol-Petroläther Prismen. Schmp. 115 bis 118°.

$C_{13}H_{14}FeO_2$. Ber. C 60,50, H 5,46. Gef. C 60,94, H 5,48.

3-Ferrocenyl-allylalkohol (XVI)

Eine Lösung von 0,45 g (XIII) in 10 ml absol. Tetrahydrofuran wurde unter Schütteln zu 0,2 g $LiAlH_4$ in 20 ml Äther getropft. Anschließend wurde 3 Stdn. am Wasserbad erhitzt und schließlich mit der minimalen Menge Wasser zersetzt. Nach dem Absaugen und Waschen mit Äther hinterblieben 0,4 g eines viskosen rötlichen Öls, das sich destillieren ließ (0,05 Torr

und 140 bis 145° Luftbadtemp.). 0,32 g (75% d. Th.) erstarrendes Öl. Aus Benzol-Petroläther Blättchen. Schmp. 67 bis 70°.

$C_{13}H_{14}FeO$. Ber. C 64,49, H 5,82. Gef. C 64,18, H 5,83.

3-Ferrocenyl-propanol-1 (XV)

a) Reduktion von XIV mit $LiAlH_4$ in absol. Äther unter den bei XVI angewandten Bedingungen gab ein Öl ($Sdp._{0,03}$ 135 bis 145°), das nicht zur Kristallisation zu bringen war.

$C_{13}H_{16}FeO$. Ber. C 63,96, H 6,60. Gef. C 63,80, H 6,48.

Die Verbindung unterschied sich in ihrem UV-Spektrum wesentlich von XVI (siehe S. 609 und Tabelle 1).

b) Katalytische Hydrierung von XVI in Äthanol (Pd/C, 10%) lieferte unter Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff dasselbe Öl, das unter a) erhalten worden war.

2-Phenyl-4-ferrocenylmethylen-5-oxazolon (XVIII)

0,85 g Aldehyd (XI), 0,72 g Hippursäure und 0,35 g Na-Acetat wurden innig gemischt, mit 1,5 ml Essigsäureanhydrid verrührt und der Brei am Wasserbad 20 Min. erhitzt. Nach dem Kühlen wird die dunkelrote Masse mit Äthanol und Wasser verrieben, nach einigem Stehen auf Eis abgesaugt und der Niederschlag mit Wasser, $NaHCO_3$-Lösung und wenig Methanol gewaschen. 0,90 g (64% d. Th.) violett-rote, metallisch glänzende Prismen. Schmp. 183 bis 187°. Aus Äthanol-Benzol-Petroläther 186 bis 189° (Lit.-Schmp.[9] 188°).

α-Benzoylamino-ferrocenyl-acrylsäure (XIX)

0,71 g XVIII (2 mMol) wurden in einer Mischung aus 2 ml n NaOH und 4 ml Äthanol suspendiert und am Wasserbad erhitzt. Nach 15 Min. wurde die klare braune Lösung in der Hitze mit 2,5 ml n HCl versetzt, wobei ein dichter Niederschlag ausfiel, der nach dem Kühlen abgesaugt und gut mit Wasser gewaschen wurde. 0,71 g (94% d. Th.). Aus Äthanol-Wasser Schuppen. Schmp. 215 bis 218° (Lit.-Schmp.[9] 218 bis 219°).

N-Benzoyl-ferrocenyl-alanin (XX)

0,55 g XIX wurden in Eisessig suspendiert und unter Verwendung von PtO_2 als Katalysator hydriert. Nach 8 Stdn. war etwas mehr als die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen. Übliche Aufarbeitung lieferte 0,52 g feste Substanz, die wesentlich heller als das Ausgangsmaterial war und von 184 bis 187° unter Dunkelfärbung schmolz. Aus Methanol-Wasser orange Blättchen. Schmp. 185 bis 187° (Dunkelfärbung).

$C_{20}H_{19}FeNO_3$. Ber. C 63,68, H 5,07. Gef. C 62,87, H 5,50.

$C_{20}H_{25}FeNO_3$. Ber. C 62,68, H 6,57.

Saure Hydrolyse dieser Verbindung (Kochen mit HCl-Eisessig in N_2-Atmosphäre) und Aufarbeitung wie bei IX beschrieben, gab neben viel dunklen Zersetzungprodukten wenig (zirka 10%) der gewünschten Aminosäure, die laut Papierchromatogramm mit IX identisch war.

p-Aminobenzyl-formamino-malonsäure-diäthylester (XXI)

3,4 g p-Nitrobenzyl-formamino-malonester[21] wurden in einer Suspension in 150 ml Äthanol mit *Raney*-Nickel als Katalysator hydriert. Mit zunehmender Wasserstoffaufnahme ging die Substanz in Lösung und nach 24 Stdn. war die berechnete Menge H_2 aufgenommen. Ausbeute 2,8 g (91% d. Th.). Aus Äthanol-Wasser Nadeln. Schmp. 131 bis 133°. Die Substanz ist glatt löslich in verdünnten Säuren (Lit.-Schmp.[22] 131 bis 132°).

p-Ferrocenylphenyl-formamino-malonsäure-diäthylester (XXII)

2,6 g XXI wurden, suspendiert in 12 ml 2 n HCl, mit 0,6 g $NaNO_2$ in 2 ml Wasser diazotiert und die Diazoniumchloridlösung rasch zu einer Lösung von 1,6 Ferrocen in 50 ml Eisessig unter Rühren in Stickstoffatmosphäre getropft. Nach 5 Stdn. Rühren bei Zimmertemp. wurde die dunkelgrüne Lösung mit 70 ml Wasser versetzt, etwas Zinkstaub zugesetzt und gut ausgeäthert. Die Ätherlösungen wurden mit Sodalösung entsäuert, mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Der Ätherrückstand lieferte bei der Chromatographie über Al_2O_3 — entwickelt wurde mit Benzol-Petroläther, Benzol und schließlich mit Äther, zuletzt unter geringem Vakuum, da die Hauptbande nur langsam wandert — 0,60 g Ferrocen und 1,66 g des Reaktionsproduktes (64% d. Th., bezogen auf nicht rückgewonnenes Ferrocen) vom Schmp. 160 bis 163°, der sich beim Umkristallisieren aus Methanol-Wasser bzw. Benzol-Petroläther (Blättchen bzw. Nadeln) nur mehr unwesentlich auf 162 bis 164° erhöhte.

$C_{25}H_{27}FeNO_5$. Ber. C 62,91, H 5,70, OC_2H_5 18,88.
Gef. C 62,58, H 5,70, OC_2H_5 18,93.

N-Formyl-DL-p-ferrocenyl-phenylalanin (XXIII)

Eine Lösung von 0,9 g XXII (1,9 mMol) in 8 ml warmem Äthanol wurde mit 4 ml n NaOH versetzt, wobei ein dichter Niederschlag ausfiel, der nach einiger Zeit wieder in Lösung ging. Hierauf wurde noch 1 Std. am Wasserbad erhitzt, die Lösung im Vak. vom Alkohol befreit, die klare Lösung angesäuert und kurz erwärmt. Der ausfallende Niederschlag wurde nach dem Kühlen abgesaugt und gut mit Wasser gewaschen. Ausbeute 0,6 g (85% d. Th.). Aus Äthanol-Wasser Schmp. 190 bis 194° (Zers.).

$C_{20}H_{19}FeNO_3$. Ber. Äquiv.-Gew. 377. Gef. Äquiv.-Gew. 370 (Titr.).

DL-p-Ferrocenyl-phenylalanin (XXIV)

Die Hydrolyse der N-Formyl-aminosäure und die Aufarbeitung erfolgte wie bei IX beschrieben. Zur Reinigung wurde mit Äthanol ausgekocht und mit Methanol und Äther gewaschen. Ausbeute 84% d. Th. Bis 300° nur Verfärbung, kein Schmelzen.

$C_{19}H_{19}FeNO_2$. Ber. N_{NH_2} 4,01. Gef. N_{NH_2} 4,08.

R_F-Wert: (Bedingungen wie bei IX) 0,77 (β-Diphenylyl-alanin[15] 0,73).

[21] *K. Schlögl, F. Wessely* und *G. Korger*, Mh. Chem. **83**, 845 (1952).
[22] *F. Bergel* und *J. A. Stock*, J. Chem. Soc. London **1954**, 2409.

Ferrocenoyl-chlorid (XXV)

2,5 g der Monocarbonsäure (III) wurden in 30 ml Benzol gelöst und unter Rühren (N_2!) bei Zimmertemp. mit 2,5 g PCl_5 in Portionen versetzt. Nach 2 Stdn. wurde von etwas Niederschlag abgegossen, das Benzol und das $POCl_3$ im Vak. bei zirka 80° vertrieben, kurze Zeit bei dieser Temp. im Vak. belassen und der braune viskose Rückstand schließlich in absol. Tetrahydrofuran gelöst. Diese Lösung wurde für die weiteren Umsetzungen verwendet.

Umsetzung mit Aminosäureäthylestern (N-Ferrocenoyl-aminosäureester XVI)

Die Tetrahydrofuranlösung des Säurechlorides wurde mit einer Lösung von 2 Mol des betreffenden Aminosäureesters — ebenfalls in THF — versetzt, wobei sich schon nach kurzer Zeit ein Niederschlag abschied. Nach 24 Stdn. bei Zimmertemp. wurde vom Esterchlorhydrat abgesaugt, die Mutterlauge im Vak. abgedampft und der feste Rückstand in Wasser aufgenommen, abgesaugt und mit verd. HCl, Sodalösung und Wasser gewaschen. Umkristallisiert wurde aus Benzol-Petroläther.

Aminosäure	Ausbeute %	Schmp.		Ber. C	Ber. H	Gef. C	Gef. H
Glycin	93	148—149°	$C_{15}H_{17}FeNO_3$	57,17	5,43	57,36	5,49
L-Leucin	72	141—143°	$C_{19}H_{25}FeNO_3$	61,48	6,79	60,89	6,86
DL-Methionin .	78	148—150°	$C_{18}H_{23}FeNO_3S$	55,56	5,95	55,25	5,87
DL-Phenylalanin	90	158—161°	$C_{22}H_{23}FeNO_3$	65,21	5,72	64,87	6,18

Ferrocen-carbonsäure-hydrazid (XXVII)

a) Schütteln der THF-Lösung des Chlorides (XXV) mit einem Überschuß von Hydrazinhydrat (zirka 5 Mol, in wenig Wasser gelöst), Konzentrieren der Lösung im Vak. nach 3 Stdn. und Kühlen lieferte das Hydrazid, das aus Chloroform-Äther (oder Methylenchlorid-Petroläther) umkristallisiert, von 155 bis 158° (Sintern ab 150°) schmolz.

$C_{11}H_{12}FeN_2O$. Ber. N 11,48. Gef. N 10,86.

b) Erhitzen des Esters (IV) mit einem 10fachen molaren Überschuß von Hydrazinhydrat (12 Stdn.) am Wasserbad gab ebenfalls das Hydrazid, das durch Verdünnen mit Wasser ausgefällt wurde.

N-Ferrocenylmethyl-2-aminoäthanol (XXVIII)

0,48 g Fc · CO-Glycinäthylester (XXVI, R = H) wurden in absol. Äther nach dem *Soxhlet*-Prinzip mit 0,2 g $LiAlH_4$ reduziert. Nach 24 Stdn. Kochen unter Rückfluß wurde wie üblich (siehe bei V und XVI) aufgearbeitet und nach dem Umkristallisieren des festen Ätherrückstandes aus Äther (+ wenig Äthanol)-Petroläther 0,31 g (79% d. Th.) des Aminoalkohols erhalten, der von 81 bis 84° schmolz und in verd. Säuren glatt löslich war.

$C_{13}H_{17}FeNO$. Ber. C 60,26, H 6,61. Gef. C 59,97, H 6,68.

N-Ferrocenoyl-glycin (XXIX)

Zur Darstellung wurde der entsprechende Ester (XXVI, R = H) in Äthanol bei Zimmertemp. mit einem geringen Überschuß NaOH verseift

(6 Stdn.). Nach Entfernen des Alkohols wurde die klare wäßr. Lösung mit HCl angesäuert, wobei 87% der gewünschten Verbindung ausfielen. Blättchen aus Benzol-Methanol-Petroläther. Schmp. 187 bis 190° (Zers.).

$C_{13}H_{13}FeNO_3$. Ber. Äquiv.-Gew. 287. Gef. Äquiv.-Gew. 281 (Titr.).

Bei der Verseifung des entsprechenden Phenylalaninesters wurde das N-Ferrocenoyl-Phe als Hydrat vom Schmp. zirka 95° erhalten, das sich nicht entwässern ließ.

$C_{20}H_{19}FeNO_3 \cdot H_2O$. Ber. Äquiv.-Gew. 395. Gef. Äquiv.-Gew. 395.

2-Ferrocenyl-4-benzyliden-5-oxazolon (XXX)

0,29 g XXIX, 0,11 g Benzaldehyd, 0,1 g geschmolzenes Na-Acetat und 0,5 ml Essigsäureanhydrid wurden 2 Stdn. am Wasserbad erhitzt. Das dunkelrote Reaktionsprodukt wurde anschließend mit Äthanol verrieben und nach Kühlung die Kristalle abgesaugt. Ausbeute 0,25 g (70% d. Th.). Aus Methanol rote Stäbchen. Schmp. 140 bis 142°.

$C_{20}H_{15}FeNO_2$. Ber. C 67,25, H 4,23. Gef. C 67,11, H 4,53.

N-Ferrocenoyl-glycyl-L-leucin-äthylester (XXXI)

Umsetzung molarer Mengen von Ferrocenoylglycin (XXIX) mit L-Leucinäthylester und einem geringen Überschuß von Dicyclohexylcarbodiimid in Dimethylformamid lieferte nach üblicher Aufarbeitung (Absaugen vom Dicyclohexylharnstoff, Verdünnen des Filtrats mit Essigester, Waschen mit Wasser, Säure und Soda) 90% eines nicht kristallisierenden Öls.

$C_{21}H_{28}FeN_2O_4$. Ber. N 6,54. Gef. N 6,21.

Zur Charakterisierung wurde der Ester mit NaOH in Äthanol bei Zimmertemp. (wie für XXIX beschrieben) verseift. Ausbeute 67%. Aus Benzol (+ Äthanol)-Petroläther Nadeln. Schmp. 182 bis 185° (Zers.).

$C_{19}H_{24}FeN_2O_4$. Ber. Äquiv.-Gew. 400. Gef. Äquiv.-Gew. 399 (Titr.).

Aminomethyl-ferrocen (XXXIII)

Das Ferrocen-carbonsäure-amid (XXXII) wurde durch Umsetzung des Chlorides (XXV) mit einem Überschuß von wäßr. Ammoniak dargestellt. Es hatte die in der Lit.[6] angegebenen Eigenschaften (aus Benzol-Methanol Stäbchen; Schmp. 167 bis 169°). Davon wurde 1,0 g in 50 ml absol. Tetrahydrofuran (in der Wärme) gelöst und zu 0,4 g $LiAlH_4$ in 10 ml THF während 15 Min. zugetropft. Nach 18stünd. Kochen unter Rückfluß wurde wie üblich aufgearbeitet (siehe V, XVI). Man erhielt 0,85 g (90% d. Th.) eines Öles, das sich destillieren ließ (0,02 Torr, 90 bis 95° Luftbadtemp.), hierauf erstarrte und von 30 bis 35° schmolz. Zur Charakterisierung wurde das *Hydrochlorid* durch Sättigen einer äther. Lösung mit HCl-Gas ausgefällt und aus Äthanol umkristallisiert. Stäbchen, Schmp. 185 bis 190° (Schwarzfärbung ohne Veränderung der Kristallform bis 250°).

$C_{11}H_{13}FeN \cdot HCl$. Ber. Cl 14,10. Gef. Cl 14,20.

N-Ferrocenylmethyl-glycinäthylester (XXXIV)

0,43 g (2 mMol) des Amins (XXXIII) wurden in 5 ml absol. Äthanol mit 0,12 g (1 mMol) Chloressigsäureäthylester $^1/_2$ Std. am Wasserbad er-

hitzt. Ungeachtet des Niederschlages wurde im Vak. abgedampft, der halbfeste Rückstand mit Äther behandelt und vom Ungelösten (0,2 g Hydrochlorid von den oben angegebenen Eigenschaften) abgesaugt. Die Ätherlösung lieferte ein Öl, das im Vak. (0,02 Torr) destilliert wurde. Nach etwas Ausgangsmaterial ging von 130 bis 140° ein viskoses Öl (0,18 g, das sind 60% d. Th.) über, das in Äther gelöst und mit HCl-Gas behandelt wurde. Das ausfallende Hydrochlorid wurde aus Äthanol-Äther umkristallisiert. Nadeln, Schmp. 149 bis 151° (Zers.).

$C_{15}H_{19}FeNO_2 \cdot HCl$. Ber. Cl 10,50, OC_2H_5 13,35. Gef. Cl 11,0, OC_2H_5 13,14.

N-Ferrocenylmethyl-N'-(α-carbäthoxy-benzyl)-harnstoff (XXXV)

0,21 g XXXIII wurden in 1 ml absol. Benzol gelöst und mit 0,20 g N-Carbonyl-DL-C-phenylglycinäthylester[23] versetzt. Nach Abklingen der exothermen Reaktion wurde 1 Std. bei Zimmertemp. gehalten und der Abdampfrückstand (Vak.!) durch Verreiben mit Äther zur Kristallisation gebracht. 0,39 g (95% d. Th.). Aus Benzol-Petroläther Blättchen. Schmp. 130 bis 132°.

$C_{22}H_{24}FeN_2O_3$. Ber. C 62,87, H 5,75. Gef. C 62,94, H 5,50.

3-Ferrocenylmethyl-5-phenyl-hydantoin (XXXVI)

Erhitzen des Harnstoffes (XXXV) in einer Mischung aus Eisessig und Salzsäure (20 Min.) lieferte das Hydantoin, das nach dem Kühlen abgesaugt und mit Wasser und heißem Äthanol gewaschen wurde. Zur Reinigung wurde noch mit Benzol ausgekocht. Amorphes Pulver, das sich bis 300° nur verfärbt, ohne zu schmelzen.

$C_{20}H_{18}FeN_2O_2$. Ber. C 64,19, H 4,84. Gef. C 64,10, H 4,57.

Ferrocenylmethyl-isocyanat (XXXVII)

Über eine Suspension von 0,4 g Hydrochlorid des Aminomethylferrocens (XXXIII) in 7 ml absol. Toluol wurde unter Rühren bei der Siedetemp. des Toluols ein mäßiger Phosgenstrom geleitet. Nach 3/4 Stdn. war die Lösung weitgehend klar, nach einer weiteren 1/2 Std. wurde das Toluol im Vak. entfernt und der Rückstand bei 0,1 Torr und 110 bis 120° (Luftbadtemp.) destilliert. 0,23 g (60% d. Th.) gelboranges Öl, das sofort weiter umgesetzt wurde.

N-Ferrocenylmethyl-N'-benzyl-harnstoff (XXXVIII)

Die Umsetzung des Isocyanats mit der molaren Menge Benzylamin und die Aufarbeitung des Reaktionsproduktes (Verreiben des Rückstandes mit Benzol-Petroläther) erfolgte wie bei XXXV beschrieben. Ausbeute 82% d. Th. Aus Methylenchlorid-Petroläther Prismen. Schmp. 129 bis 131°.

$C_{19}H_{20}FeN_2O$. Ber. N 8,04. Gef. N 7,96.

N-Ferrocenylmethyl-N'-(α-carboxy-n-butyl)-harnstoff (XXXIX)

Dieser Harnstoff wurde durch Schütteln des Na-Salzes von DL-Norvalin in Wasser mit der berechneten Menge XXXVII, Filtrieren, Ansäuern des

[23] *St. Goldschmidt* und *M. Wick*, Ann. Chem. **575**, 217 (1952).

Filtrates und Umkristallisieren des Niederschlages aus Methanol-Wasser dargestellt. Blättchen. Schmp. 139 bis 141°.

$C_{17}H_{22}FeN_2O_3$. Ber. C 57,00, H 6,19. Gef. C 57,30, H 6,19.

5-Ferrocenyl-hydantoin (XL)

0,22 g Fc · CHO, 0,14 g KCN und 0,5 g Ammoncarbonat wurden in 10 ml 60%igem Äthanol suspendiert und die Mischung 5 Stdn. auf 50 bis 60° und 1 Std. auf 70 bis 80° erhitzt. Die klare Lösung wurde im Vak. auf etwa die Hälfte konzentriert, mit konz. HCl stark angesäuert und noch einige Min. am Wasserbad erhitzt. Nach guter Kühlung wurde abgesaugt und mit Wasser gewaschen. 0,2 g (70% d. Th.). Zur Reinigung wurde mit 0,3 n NaOH geschüttelt, vom Ungelösten abgesaugt und das Filtrat wieder angesäuert. Der Niederschlag (0,12 g, das sind 42% d. Th.) konnte aus Äthanol umkristallisiert werden. Lanzetten, die sich allmählich dunkel färben, ohne bis 300° zu schmelzen.

$C_{13}H_{12}FeN_2O_2$. Ber. N 9,86. Gef. N 9,70.

Benzyliden-acetylferrocen (XLI)

Eine Mischung von 0,9 g Acetylferrocen, 0,2 g NaOH und 0,45 g Benzaldehyd in 6 ml 50%igem Äthanol wurde 3 Stdn. bei Zimmertemp. gerührt. Nach längerem Stehen auf Eis wurde der rote, halbfeste Niederschlag abgesaugt und aus Benzol-Petroläther und aus Äthanol umkristallisiert. Ausbeute 0,75 g (60% d. Th.). Schmp. 137 bis 140°.

$C_{19}H_{16}FeO$. Ber. C 72,18, H 5,10. Gef. C 71,60, H 5,06.

Die Dihydroverbindung (Fc · $COCH_2CH_2C_6H_5$), dargestellt durch katalytische Hydrierung (Pd/C, 10%) in Äthanol, schmolz, aus Petroläther umkristallisiert, von 85 bis 86°.

$C_{19}H_{18}FeO$. Ber. C 71,72, H 5,70. Gef. C 71,63, H 5,68.

1-Benzoyl-2-ferrocenyl-äthylen (XLII)

Dieses „Chalkon" konnte völlig analog der isomeren Verbindung (XLI) aus Fc · CHO und Acetophenon dargestellt werden. Ausbeute 76% d. Th. Aus Benzol-Petroläther und einmal aus Äthanol Lanzetten. Schmp. 138 bis 140°.

$C_{19}H_{16}FeO$. Ber. C 72,18, H 5,10. Gef. C 72,31, H 5,50.

Die *Dihydroverbindung* (Fc · $CH_2CH_2COC_6H_5$) war ein destillables (0,03 Torr, 150 bis 160°), nicht kristallisierendes Öl.

$C_{19}H_{18}FeO$. Ber. C 71,72, H 5,70. Gef. C 71,95, H 5,82.

1-(o-Hydroxybenzoyl)-2-ferrocenyl-äthylen (XLIII)

0,52 g Fc · CHO und 0,40 g o-Hydroxyacetophenon wurden in 5 ml Äthanol gelöst und mit 0,6 ml 50%iger NaOH versetzt. Nach 3 Stdn. (Zimmertemp.) wurde die Lösung mit dem dichten Niederschlag in 2 n HCl gegossen, wobei sich ein rotes Öl abschied, das in Äther aufgenommen wurde. Der Ätherrückstand wurde mit Benzol und Petroläther behandelt, worauf sich nach einiger Zeit (Eis!) dunkelrote Kristalle abschieden. 0,25 g (31% d. Th.). Aus Benzol-Petroläther Prismen. Schmp. 154 bis 156°.

$C_{19}H_{16}FeO_2$. Ber. C 68,70, H 4,85. Gef. C 69,03, H 4,88.

Die Mikroanalysen wurden von Herrn Dr. *G. Kainz* im Mikrolaboratorium des II. Chemischen Institutes ausgeführt.

Herrn Dr. *V. Weinmayr*, Jackson Laboratory, DuPont, Wilmington, bin ich für die großzügige Überlassung von Ferrocen und einer Probe der Monocarbonsäure sowie für die Bekanntgabe experimenteller Details zu aufrichtigem Dank verpflichtet.

Herrn Dr. *P. L. Pauson*, The University, Sheffield, danke ich nochmals bestens für die Bekanntgabe von Ergebnissen vor deren Veröffentlichung und Herrn Dr. *M. C. Whiting*, Dyson Perrins Laboratory, Oxford-University, für wertvolle Hinweise.

Über die Struktur der künstlichen Harze*

VI. Mitteilung: Zum Abbau von Dimethylenätherbrücken in Phenol-Formaldehyd-Kondensaten

Von

G. Zigeuner und **K. Elbel**

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität Graz

(Eingegangen am 31. Mai 1957)

Bei Härtung von Hydroxymethylphenolen entstehen Dimethylenäther-Verbindungen, welche durch 2,4-Xylenol und $POCl_3$ zu definierten Spaltstücken abgebaut werden können.

Wie *A. Zinke*[1], *F. Hanus*, *E. Ziegler* und Mitarbeiter zeigen konnten, bilden sich beim Erhitzen von Phenolalkoholen (2-Hydroxy-3,5-dimethylbenzylalkohol, p-Kresoldialkohol, p-tert.-Butylphenoldialkohol u. a. m.) Mehrkernverbindungen, in welchen die Phenolkerne durch Dimethylenätherbrücken verknüpft sind. Die Struktur der genannten Kondensate wurde durch Abbau mit HBr zu den entsprechenden Hydroxybenzylbromiden sichergestellt. Ähnliche Beobachtungen machten *H. v. Euler*[2] und *K. Hultzsch*[3].

Über das Auftreten von Dimethylenätherbrücken in den Härtungsprodukten der Phenolalkohole I, IV, XIII, XVI, XIX, XXII liegen ebenfalls verschiedene Beobachtungen vor. So konnte *E. Ziegler*[4] zeigen, daß sich bei Härtung des Saligenins I der 2,2′-Dihydroxydibenzyläther II bildet. Zur Charakterisierung von I stellte der Autor[4] das

* Herrn Prof. Dr. *F. Wessely* zum 60. Geburtstag gewidmet.

[1] Zusammenfassende Darstellung: *A. Zinke* und *E. Ziegler*, Wien. Chem.-Ztg. **47**, 151 (1944). — *A. Zinke*, J. Appl. Chem. **1**, 257 (1951). — *A. Zinke* und *E. Ziegler*, Ztg. Fette, Seifen, Anstrichmittel **52**, 588 (1950).

[2] *H. v. Euler*, Angew. Chem. **54**, 458 (1941).

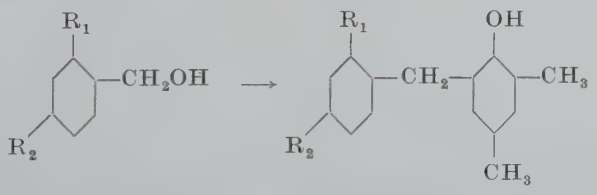
[3] *K. Hultzsch*, Chemie der Phenolharze. Heidelberg: Springer-Verlag. 1950.

[4] *E. Ziegler*, Ber. dtsch. chem. Ges. **74**, 841 (1941).

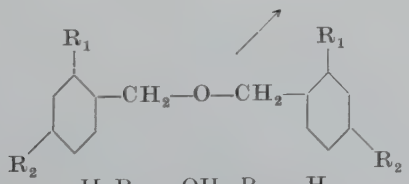
Dibenzoat dar. Der p-Hydroxybenzylalkohol IV wird durch Erhitzen auf 110° in den 4,4′-Dihydroxydibenzyläther V übergeführt; die Konstitution von V wurde von *Reese*[5] durch Synthese sichergestellt. In analoger Weise geben die Dialkohole XIII und XVI u. a. Mehrkernverbindungen (XIV, XVII), in welchen die Phenolreste durch Dimethylenätherbrücken verknüpft sind. Zu diesen Aussagen gelangte *H. Reese*[5] durch die Ergebnisse der papierchromatographischen Trennung der Härtungsprodukte (XIV, XVII). *H. Kämmerer* und *M. Großmann*[6] fanden, daß sich beim Erhitzen des Phenoltrialkohols XIX Wasser sowie sehr wenig Formaldehyd abspalten und schlossen aus dieser Tatsache sowie der Bromaufnahme bei Behandlung des Härtungsproduktes XX mit HBr auf das Vorliegen von Dimethylenätherbrücken in XX.

Schließlich haben *A. Zinke* und *F. Hanus*[7] die Härtung des 4,4′-Dihydroxy-3,5,3′,5′-tetrahydroxymethyl-diphenylmethans XXII studiert und hier durch Abbau mit HBr zum 4,4′-Dihydroxy-3,5,3′,5′-tetrabrommethyl-diphenylmethan die Ätherstruktur von XXIII bewiesen. Allerdings mußte infolge der Zersetzlichkeit des Tetrabromides auf eine weitere Reinigung desselben verzichtet werden.

Wie diese kurze Aufstellung zeigt, fehlt bisher eine einheitliche Abbaumethode, welche es ermöglicht, sämtliche der angeführten Ätherverbindungen II, V, XIV, XVII, XX und XXIII in definierte und stabile Spaltprodukte zu überführen. Zweck dieser Arbeit war es nun, mit



I $R_1 = OH$, $R_2 = H$ III $R_1 = OH$, $R_2 = H$
IV $R_1 = H$, $R_2 = OH$ VI $R_1 = H$, $R_2 = OH$



II $R_1 = OH$, $R_2 = H$
V $R_1 = H$, $R_2 = OH$

[5] *J. Reese*, Kunststoffe **45**, 137 (1955).

[6] *H. Kämmerer* und *M. Großmann*, Dissertation von *M. Großmann*, Univ. Mainz (1954).

[7] *A. Zinke* und *F. Hanus*, Ber. dtsch. chem. Ges. **74**, 205 (1941).

[8] *G. Zigeuner* und *H. Weichsel*, Mh. Chem. **85**, 457 (1954); **86**, 585 (1955).

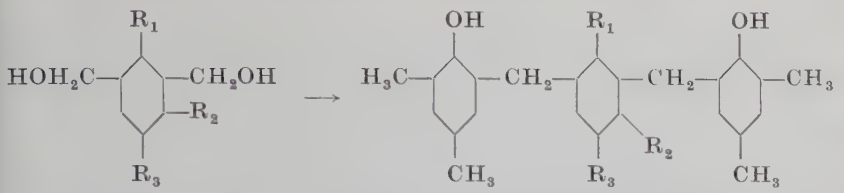
Hilfe der von *G. Zigeuner* und *H. Weichsel*[8] ausgearbeiteten Spaltmethode einen Abbau der Dimethylenätherprodukte II, V, XIV, XVII, XX und XXIII durchzuführen und so einen zusätzlichen Beweis der Dimethylenätherstruktur der genannten Kondensate zu erbringen.

Zunächst wurde der 2-Hydroxybenzylalkohol I mit $POCl_3$ und 2,4-Xylenol zum 2,2′-Dihydroxy-3,5-dimethyl-diphenylmethan III umgesetzt. Die Ausbeute an III beweist, daß hier unter Ausschaltung der reaktiven Kernstellen des Saligenins I fast ausschließlich das Xylenol mit der Methylolgruppe von I reagiert. In gleicher Weise konnte das Salireton II in guter Ausbeute zum Diphenylmethan III abgebaut werden. Dieser Befund bestätigt die von *E. Ziegler*[4] angegebene Dihydroxydibenzylätherstruktur II.

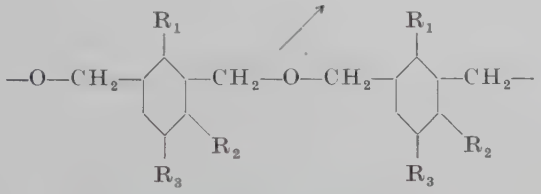
Ebenso wie das Saligenin I reagiert der p-Hydroxybenzylalkohol IV mit 2,4-Xylenol und $POCl_3$ glatt zu dem entsprechenden Spaltprodukt, dem 2,4′-Dihydroxy-3,5-dimethyl-diphenylmethan VI. VI entsteht auch bei Spaltung des nach *Reese*[5] durch Härtung von IV erhaltenen Harzes bzw. des 4,4′-Dihydroxydibenzyläthers VI.

Vor Umsetzung der Phenoldialkohole XIII und XVI bzw. ihrer Härtungsprodukte XIV und XVII wurde das Verhalten des p-Chlorphenoldialkohols VII bzw. des o-Chlorphenoldialkohols X sowie der entsprechenden Härtungsprodukte VIII und XI gegenüber 2,4-Xylenol und $POCl_3$ untersucht. Hier erfolgte Reaktion zum 2,6-Bis-(2-hydroxy-3,5-dimethylbenzyl)-4-chlorphenol IX bzw. 2,4-Bis-(2-hydroxy-3,5-dimethylbenzyl)-6-chlor-phenol XII. Wie weitere, nach Abschluß der Versuche mit 2,4-Xylenol durchgeführte Experimente zeigten, entstehen bei analoger Umsetzung der Dialkohole VII und X sowie der Härtungsprodukte VIII und XI mit p-Kresol und $POCl_3$ die entsprechenden Abbauprodukte, das 2,6-Bis-(2-hydroxy-5-methyl-benzyl)-4-chlor-phenol und das 2,4-Bis-(2-hydroxy-5-methyl-benzyl)-6-chlorphenol in deutlich besserer Ausbeute als IX und XII. Diese Methode, auf deren weitere Ausarbeitung vorläufig verzichtet wurde, dürfte sich zur Aufklärung der Struktur eines technischen Dimethylenätherkondensates besser eignen als der Abbau mit 2,4-Xylenol.

Das 2,6-Bis-hydroxymethyl-phenol XIII ergibt ebenso wie das nach *Reese*[5] gewonnene Härtungsprodukt XIV das 2,6-Bis-(2-hydroxy-3,5-dimethylbenzyl)-phenol XV. Die relativ niedrigen Ausbeuten an XV deuten darauf hin, daß vor der Umsetzung von XIII mit dem Xylenol unter anderem eine durch das $POCl_3$ verursachte Weiterreaktion von XIII eintritt, welche nur in geringem Maß durch die vorhandenen reaktiven Kernstellen bedingt sein dürfte (das Saligenin I bzw. der p-Hydroxybenzylalkohol reagieren trotz der vorhandenen reaktiven Kernstellen glatt zu III und VI), sondern durch eine im Vergleich zu I oder IV wesentlich erhöhte Reaktivität der Methylole verursacht sein wird;



VII $R_1 = OH$, $R_2 = H$, $R_3 = Cl$ IX $R_1 = OH$, $R_2 = H$, $R_3 = Cl$
XIII $R_1 = OH$, $R_2 = H$, $R_3 = H$ XV $R_1 = OH$, $R_2 = H$, $R_3 = H$
X $R_1 = H$, $R_2 = OH$, $R_3 = Cl$ XII $R_1 = H$, $R_2 = OH$, $R_3 = Cl$
XVI $R_1 = H$, $R_2 = OH$, $R_3 = H$ XVIII $R_1 = H$, $R_2 = OH$, $R_3 = H$



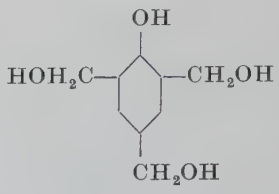
VIII $R_1 = OH$, $R_2 = H$, $R_3 = Cl$
XIV $R_1 = OH$, $R_2 = H$, $R_3 = H$
XI $R_1 = H$, $R_2 = OH$, $R_3 = Cl$
XVII $R_1 = H$, $R_2 = OH$, $R_3 = H$

diese äußert sich in einer leichteren Abspaltbarkeit der Methylole in Form von Formaldehyd, welcher dann in verschiedenen Sekundärreaktionen weiter kondensiert.

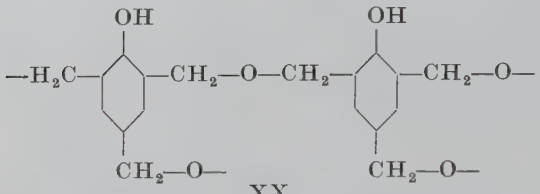
Die bei Umsetzung von XIV mit dem Xylenol erhaltene geringe Ausbeute an 3 Kern XV läßt vermuten, daß bei Härtung von XIII neben der Ausbildung von Dimethylenäthern auch eine solche von Methylenbrücken (entweder durch Reaktion von freien Kernstellen mit Methylolen und Ätherbrücken oder durch intermolekulare Reaktion von zwei Methylolen unter Abspaltung von Formaldehydhydrat) stattfindet.

Analoge Ergebnisse wurden auch bei Umsetzung des 2,4-Dimethylolphenoles XVI und seines Härtungsproduktes XVII mit $POCl_3$ und 2,4-Xylenol erzielt. Die Ausbeuten an 2,4-Bis-(2-hydroxy-3,5-dimethylbenzyl)-phenol XVIII lassen ähnliche Schlüsse zu, wie sie bereits am Beispiel der Umsetzungen von XIII und XIV mit Xylenol gezogen wurden. Doch scheinen, wie die anfallende Menge an 3 Kern XVIII zeigt, die Methylole des Dialkoholes XVI bei Einwirkung von $POCl_3$ und 2,4-Xylenol stabiler zu sein als die Hydroxymethylgruppen des Dihydroxymethylphenoles XIII.

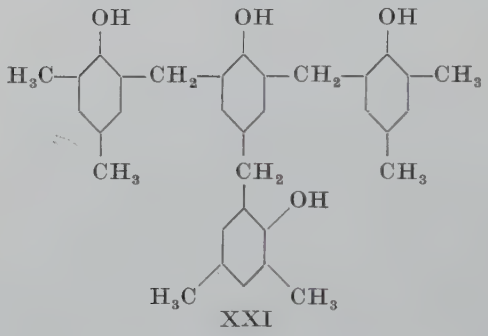
In wesentlich besseren Ausbeuten als die Dialkohole XIII und XVI läßt sich das 2,4,6-Trishydroxymethylphenol XIX mit 2,4-Xylenol und $POCl_3$ zum 2,4,6-Tris-(2-hydroxy-3,5-dimethylbenzyl)-phenol XXI umsetzen. Auch das aus XIX gewonnene Härtungsprodukt XX wird in guter Ausbeute in den 4 Kern XXI übergeführt.



XIX

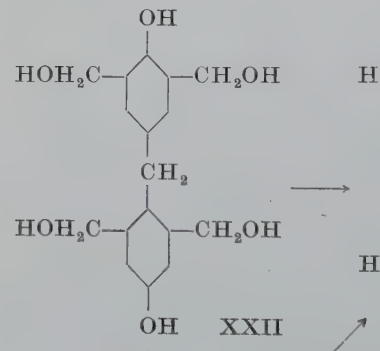


XX



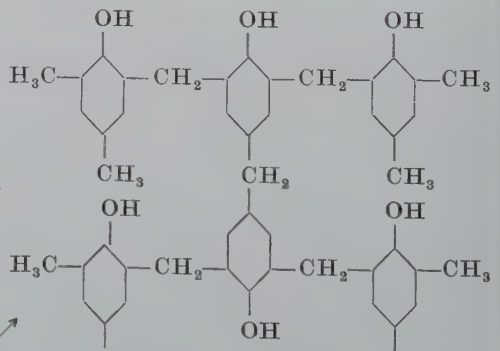
XXI

In gleicher Weise reagieren das 4,4′-Dihydroxy-3,5,3′,5′-tetrahydroxymethyldiphenylmethan XXII sowie das nach *A. Zinke* und *F. Hanus*[7] gewonnene Härtungsprodukt XXIII mit 2,4-Xylenol glatt zum 4,4′-Dihydroxy-3,5,3′,5′-tetra-(2-hydroxy-3,5-dimethylbenzyl)-diphenylmethan XXIV.



XXII

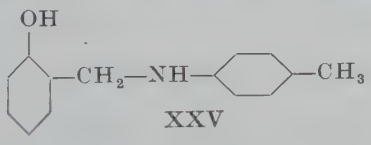
Härtungsprodukt XXIII



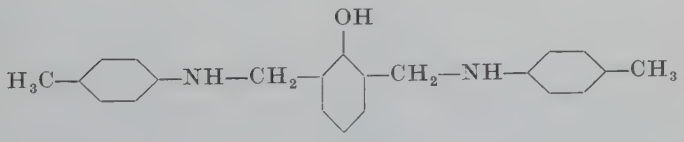
XXIV

Abschließend kann gesagt werden, daß sich die von *G. Zigeuner* und *H. Weichsel*[8] ausgearbeitete Abbaumethode gut zum Nachweis von Dimethylenätherbrücken in den Härtungsprodukten von Phenolalkoholen (I, IV, XIII, XVI, XIX, XXII) eignet, wobei die Anwesenheit von freien Kernstellen in den Kondensaten (II, V, XIV, XVII, XX, XXIII) den Ablauf der Reaktion wenig oder nicht in entscheidendem Ausmaß beeinträchtigt. Die Befunde anderer Autoren [4–7] über das Auftreten von Dimethylenätherbrücken in den Kondensaten II, V, XIV, XVII, XX und XXIII konnten bestätigt werden. Zum Abbau von technischen Dimethylenätherkondensaten dürfte jedoch die Spaltmethode mit $POCl_3$ und p-Kresol besser geeignet sein als diejenige mit $POCl_3$ und 2,4-Xylenol.

Im Anschluß an die Beobachtungen von *G. Zigeuner* und *H. Weichsel*[9] über die Spaltbarkeit von o-ständigen Dimethylenäther- und Dimenthylenaminobrücken in Phenol-Formaldehyd- bzw. Phenol-Hexa-Kondensaten durch p-Toluidin wurde versucht, die Härtungsprodukte II und XIV sowie das 2,2′-Dihydroxydibenzylamin mit p-Toluidin zu den entsprechenden p-Toluididen XXV und XXVI abzubauen. Obwohl das Saligenin I und das 2,6-Bishydroxymethylphenol XIII mit Toluidin glatt zum 2-p′-Toluidinomethylphenol XXV und 2,6-Bis-p′-toluidinomethylphenol XXVI reagieren, werden die Kondensate II und XIV bzw. das 2,2′-Dihydroxydibenzylamin sowohl unter gleichen Bedingungen als auch bei höheren Reaktionstemperaturen nicht angegriffen. Bei längerer Einwirkung von siedendem p-Toluidin tritt langsam Zersetzung ein.



XXV



XXVI

Aus diesen Ergebnissen geht hervor, daß die Dimethylenäther- und Dimethylenamin-brücken in Phenol-Formaldehyd- und Phenol-Hexamethylentetramin-Kondensaten stabiler sind als die gleichen Brücken in den Umsetzungsprodukten substituierter Phenole mit Formaldehyd bzw. Hexa. Diese Aussage wird durch eine Beobachtung *E. Zieglers*[4] ergänzt, welcher bei längerem Erhitzen von Salireton II in wäßriger Natronlauge den Dihydroxydibenzyläther II unverändert zurück erhielt,

[9] *G. Zigeuner* und *H. Weichsel*, Mh. Chem. **86**, 154 (1955).

während der 2,2′-Dihydroxy-3,5,3′,5′-tetramethyl-dibenzyläther bei analoger Behandlung leicht in das 2,2′-Dihydroxy-3,5,3′,5′-tetramethyl-diphenylmethan übergeführt wird[10].

Experimenteller Teil[11]

Mikroanalysen: *M. Sobotka*

1. *2,2′-Dihydroxy-3,5-dimethyl-diphenylmethan III*

a) 0,5 g Saligenin I, 8 g 2,4-Xylenol und 2 g $POCl_3$ wurden 1 Std. auf 50° erwärmt, nach dem Abkühlen vorsichtig mit Wasser zersetzt und das Xylenol mit Wasserdampf abgetrieben. Nach Anreiben und Umkristallisieren aus Benzol fällt III in Form von Stäbchen vom Schmp. 137° aus. Ausbeute 65%.

$C_{15}H_{16}O_2$. Ber. C 78,97, H 7,07. Gef. C 78,75, H 7,13.

b) 0,5 g Salireton wie unter 1 a behandelt. Ausbeute 50%. Mischschmp. mit 1 a: 137°.

c) Diacetat von III: 1,5 g III mit 10 ccm Essigsäureanhydrid und einer Spatelspitze wasserfreiem Na-Acetat 1 Std. unter Rückfluß erhitzt. Aus Petroläther Kristalle vom Schmp. 66°.

$C_{19}H_{20}O_4$. Ber. C 73,04, H 6,45. Gef. C 72,82, H 6,40.

2. *2,4′-Dihydroxy-3,5-dimethyl-diphenylmethan VI*

a) 0,5 g p-Hydroxybenzylalkohol IV mit 5 g 2,4-Xylenol und 2 g $POCl_3$ wie unter 1 a. Aus wäßr. Alkohol Stäbchen vom Schmp. 128°. Ausbeute 45%.

$C_{15}H_{16}O_2$. Ber. C 78,91, H 7,07. Gef. C 79,20, H 7,21.

b) 0,5 g Dimethylenäther V wie bei 1 a. Schmp. und Mischschmp. mit 2 a: 128°, Ausbeute 41%.

c) Acetat von VI: 2 g VI wie unter 1 c. Kristalle aus Benzin-Essigester 12 : 1.

$C_{19}H_{20}O_4$. Ber. C 73,04, H 6,45. Gef. C 73,40, H 6,79.

3. *2,6-Bis-(2-hydroxy-3,5-dimethylbenzyl)-4-chlorphenol IX*

a) 1 g Dialkohol VII mit 8 g 2,4-Xylenol und 5 g $POCl_3$ wie 1 a. Ausbeute an IX: 52%. Umkristallisiert aus CCl_4. Schmp. 170°.

$C_{24}H_{25}O_3Cl$. Ber. C 72,62, H 6,35. Gef. C 72,94, H 6,28.

b) 1 g Härtungsprodukt VIII (jeweils 1 g VII im V_4A-Tiegel 15 Min. bei 160°) wie 3 a. Ausbeute an IX: 38%. Schmp. und Mischschmp. mit 3 a: 170°.

c) Acetat von IX: wie 1 c. Aus Cyclohexan Kristalle vom Schmp. 150°

$C_{30}H_{31}O_6Cl$. Ber. C 68,80, H 5,98. Gef. C 68,96, H 5,89.

---

[10] *A. Zinke* und *E. Ziegler*, Ber. dtsch. chem. Ges. **74**, 541 (1941).

[11] Einzelheiten in Dissertation *K. Elbel*, Univ. Graz (1956).

4. *2,4-Bis-(2-hydroxy-3,5-dimethylbenzyl)-6-chlorphenol XII*

a) 1 g o-Chlorphenoldialkohol X wie 1 a. Aus Alkohol-Wasser Kristalle vom Schmp. 151°.

$C_{24}H_{25}O_3Cl$. Ber. C 72,62, H 6,35. Gef. C 72,37, H 6,51.

b) 1 g Härtungsprodukt XI (je 1 g X 15 Min. bei 130° im V_4A-Tiegel). Schmp. und Mischschmp. mit 4 a: 151°.

5. *2,6-Bis-(2-hydroxy-3,5-dimethylbenzyl)-phenol XV*

a) 1 g Dialkohol XIII mit 10 g 2,4-Xylenol und 1 ccm $POCl_3$ 1 Std. auf 20°, 2 Stdn. auf 30°. Aufarbeitung wie 1 a. Feine Nadeln aus Benzol-Cyclohexan, Schmp. 162°. Ausbeute 22%.

$C_{24}H_{26}O_3$. Ber. C 79,52, H 7,23. Gef. C 79,64, H 7,57.

b) 0,5 g Härtungsprodukt XIV (je 1 g XIII 17 Min. bei 110 bis 114° im V_4A-Tiegel) wie 5 a. Ausbeute 17%. Schmp. und Mischschmp. mit 5 a: 162°.

c) Acetat von XIV: wie 1 c. Kristalle aus Cyclohexan, Schmp. 135°.

$C_{30}H_{32}O_6$. Ber. C 73,75, H 6,60. Gef. C 73,89, H 6,91.

6. *2,4-Bis-(2-hydroxy-3,5-dimethylbenzyl)-phenol XVIII*

a) 1 g Bishydroxymethylphenol XVI wie 5 a. Ausbeute 34%. Umkrist. aus Benzol-Cyclohexan 2 : 1. Schmp. 142°.

b) 1 g Harz XVII (je 1 g XVI 30 Min. bei 110° im V_4A-Tiegel) wie 6 a. Ausbeute 25%. Schmp. und Mischschmp. mit 6 a: 142°.

c) Acetat von XVIII: wie 5 c. Schmp. 91°. Kristalle aus Benzin-Essigester 20 : 1.

$C_{30}H_{32}O_6$. Ber. C 73,75, H 6,60. Gef. C 74,08, H 6,96.

7. *2,4,6-Tris-(2-hydroxy-3,5-dimethylbenzyl)-phenol XXI*

a) 0,5 g Trialkohol XIX wie 1 a. Ausbeute 59%. Kristalle aus Methanol. Schmp. 186°.

$C_{33}H_{36}O_4$. Ber. C 79,80, H 7,31. Gef. C 79,96, H 7,48.

b) 1 g Harz XX (je 1 g XIX 15 Min. bei 110° im V_4A-Tiegel) wie 7 a. Ausbeute 63%. Schmp. und Mischschmp. mit 7 a: 186°.

c) Acetat von XXI: wie 1 c. Nadeln, zu Kugeln verwachsen. Schmp. 133°.

8. *4,4'-Bishydroxy-3,5,3',5'-tetra-(2-hydroxy-3,5-dimethylbenzyl)-diphenylmethan XXIV*

a) 0,5 g Tetra-alkohol XXII wie 7 a. Aus Methanol Kristalle vom Schmp. 197°.

$C_{49}H_{52}O_6$. Ber. C 79,86, H 7,11. Gef. C 80,02, H 7,24.

b) 0,5 g Harz XXIII (je 1 g XXII 45 Min. bei 145 bis 150° im V_4A-Tiegel) wie 8 a. Ausbeute 65%. Schmp. und Mischschmp. mit 8 a 197°.

c) Acetat wie 1 a. Aus Eisessig Nadeln vom Schmp. 180°.

9. *Einwirkung von p-Toluidin auf I, II, XIII, XIV*

a) 0,5 g Saligenin I mit 2 g p-Toluidin 2 Stdn. auf 140° erhitzt, das Toluidin im Vak. mit Wasserdampf abgetrieben und XXV aus Cyclohexan umkristallisiert. Lange Stäbchen, Schmp. 116°, Mischschmp. mit einem nach *C. Paal* und *H. Senninger*[12] dargestellten Präparat: 116°.

b) 0,5 g Salireton II wie 9 a. Keine Umsetzung, nach 1 Std. Sieden: Zersetzung.

c) 1 g 2,6-Bishydroxymethylphenol XIII mit 3 g p-Toluidin 1 Std. bei 160°. Aufarbeitung wie 9 a. Stäbchen aus Methanol. Ausbeute 34% an XXVI vom Schmp. 109°.

$C_{22}H_{24}ON_2$. Ber. N 8,43. Gef. N 8,59.

d) 1 g XIV mit 3 g p-Toluidin 1 Std. auf 160°. Es war nicht möglich, XXVI zu isolieren. Auch Versuche unter geänderten Bedingungen blieben erfolglos.

[12] *C. Paal* und *H. Senninger*, Ber. dtsch. chem. Ges. **27**, 1804 (1894).

Kinetik und Mechanismus der Diazotierung. XII*[1]

Bromionkatalyse der Diazotierung in Abhängigkeit von der Temperatur

Von

H. Schmid und M. G. Fouad

Aus dem Institut für Physikalische Chemie der Technischen Hochschule Wien und dem Department of Chemical Engineering of the Alexandria University

(Eingegangen am 28. Juni 1957)

In Ergänzung zum Geschwindigkeitsgesetz von *H. Schmid* und *V. Schubert* (1937) wurden die Geschwindigkeitskoeffizienten der Bromionkatalyse der Diazotierung des Anilins bei verschiedenen Temperaturen experimentell bestimmt. Unter den beschriebenen Versuchsbedingungen ist die zeitbestimmende Reaktion dieser Diazotierung die Übertragung des Nitrosylions vom Nitrosylbromid zum Aminostickstoff des nicht ionisierten Anilins. Die Geschwindigkeitskoeffizienten dieser Primärreaktion sind in derselben Größenordnung wie die der Primärreaktion zwischen Anilin und Nitrosylchlorid, nämlich 10^9 (je Sek.); ihre numerischen Beträge liegen durchwegs höher als die bei Nitrosylchlorid. Dieser Befund wird damit erklärt, daß Nitrosylbromid im Vergleich zu Nitrosylchlorid leichter polarisierbar ist.

In Analogie zur Geschwindigkeitsgleichung von *H. Schmid* und *G. Muhr*[1] für die Chlorionkatalyse der Diazotierung des Anilins fanden

* Herrn o. Prof. Dr. *F. Wessely* zum 60. Geburtstag gewidmet.

[1] Vorausgehende Veröffentlichungen, die die Kinetik der Diazotierung zum Gegenstande haben, sind: I. *H. Schmid* und *G. Muhr*, Ber. dtsch. chem. Ges. **70**, 421 (1937); II. *H. Schmid*, Z. Elektrochem. **43**, 626 (1937); III. *H. Schmid*, Atti X Congr. int. Chim. Roma **2**, 484 (1938); IV. *H. Schmid* und *A. Woppmann*, Mh. Chem. **83**, 346 (1952); V. *H. Schmid* und *R. Pfeifer*, Mh. Chem. **84**, 829 (1953); VI. *H. Schmid* und *R. Pfeifer*, Mh. Chem. **84**, 842 (1953); VII. *H. Schmid*, Mh. Chem. **85**, 424 (1954); Zusammenfassender Bericht: *H. Schmid*, Chem.-Ztg. **78**, 565, 683 (1954); VIII. *H. Schmid*, Mh. Chem. **86**, 668 (1955); IX. *H. Schmid* und *A. F. Sami*, Mh. Chem. **86**, 904 (1955); X. *H. Schmid* und *E. Hallaba*, Mh. Chem. **87**, 560 (1956); XI. *H. Schmid*

H. Schmid und *V. Schubert*[1 II] für die Bromionkatalyse dieser Reaktion

$$\frac{d(C_6H_5N_2^+)}{dt} = \varkappa\,[C_6H_5NH_3^+]\,[HNO_2]\,[Br^-]. \qquad (1)^2$$

Der Geschwindigkeitskoeffizient $\varkappa$ für 0° C ergab sich mehr als hundertmal so groß als der entsprechende Geschwindigkeitskoeffizient der Chlorionkatalyse.

Tabelle 1

Temperatur 0° C				$(HClO_4) = 0{,}1$		$(HClO_4) = 0{,}2$	
$(C_6H_5NH_3^+)$ $\cdot 10^3$	(HNO_2) $\cdot 10^3$	(Br^-) $\cdot 10^3$	Zeit Min.	$(C_6H_5N_2^+)$ $\cdot 10^6$	$\varkappa$ (je Sek.) $\cdot 10^{-1}$	$(C_6H_5N_2^+)$ $\cdot 10^6$	$\varkappa$ (je Sek.) $\cdot 10^{-1}$
1[3]	1	3	0,5	21,9	24,9	26,2	30,0
			1	48,1	28,1	52,6	30,8
0,25	1	3	0,5			6,56	30,7
			1			13,12	30,7
			2	21,9	25,6		
1	0,25	3	1			10,9	25,6
			2			24,0	28,3
1	1	1	0,5	8,7	29,4	10,9	36,8
			1	19,7	33,5	21,9	37,3
0,25	1	1	1	3,9	26,2	4,37	29,2
			2			10,9	38,4
			3	12,8	29,0		
1	0,25	1	1			4,37	29,1
			2			10,9	37,1
			4	15,3	26,8		
3	1	3	0,5	74	28,8	83	32,4
			1	135	25,8	166	34,6
1	3	3	0,5	83	32,4	85	33,3
			1	179	37,8	177	37,2
3	1	6	0,5	148,6	30,7	161,7	33,9
			1	310,3	36,5	325,7	38,8
1	3	6	0,5	135	27,5	163,9	34,0
			1	310	37,4	328,8	39,4
				Mittel:	30,0	Mittel:	33,4

und *A. Woppmann*, Mh. Chem. **88**, 411 (1957); *H. Schmid*, Mh. Chem. **88**, 161, 344 (1957).

[2] Diese von *C. K. Ingold* im Jahre 1952 mitgeteilte Geschwindigkeitsgleichung ist von *H. Schmid* und *V. Schubert* bereits im Jahre 1937 veröffentlicht worden. *H. Schmid*, Z. Elektrochem. **43**, 628 (1937). — *C. K. Ingold*, Bull. soc. chim. France, 5. série **19**, 667 (1952).

[3] Statt 1,00 wird wegen der Übersichtlichkeit nur 1 angegeben, es werden durchwegs die beiden Dezimalen 0 nicht vermerkt.

Tabelle 2

Temperatur 15° C				$(HClO_4) = 0{,}1$		$(HClO_4) = 0{,}2$	
$(C_6H_5NH_3^+)$ $\cdot 10^3$	(HNO_2) $\cdot 10^3$	(Br^-) $\cdot 10^3$	Zeit Min.	$(C_6H_5N_2^+)$ $\cdot 10^6$	$\varkappa$ (je Sek.) $\cdot 10^{-2}$	$(C_6H_5N_2^+)$ $\cdot 10^6$	$\varkappa$ (je Sek.) $\cdot 10^{-2}$
1	1	3	0,5	78,7	9,5	87,4	10,7
			1	159,6	10,6	174,9	11,8
0,25	1	3	0,5	17,5	8,1	21,86	11,7
			1	37,2	9,1	41,54	10,3
1	0,25	3	0,5	17,5	8,1	21,9	10,3
			1	35,0	8,5	39,3	9,7
1	1	1	0,5	28,4	9,8	37,1	12,8
			1	61,2	10,9	76,5	13,8
0,25	1	1	0,5			8,74	11,9
			1	12,8	8,8	19,67	13,8
			2	26,2	9,4		
1	0,25	1	1	10,9	7,5	15,3	10,6
			2	24,0	8,5	28,4	10,2
3	1	3	0,5	218,6	9,5	231,7	10,2
			1	398	10,1	428,5	11,3
1	3	3	0,5	271,1	12,3	279,8	12,8
			1	454,6	12,3	459	12,5
3	1	6	0,5	371,5	9,2	411	10,6
			1	620,9	10,3	651,5	11,3
1	3	6	0,5	428,5	11,3	441,6	11,8
			1	664,5	11,7	690,7	12,6
				Mittel:	9,8	Mittel:	11,5

Die Meßresultate von *H. Schmid* und *V. Schubert*, die sich auf 0° C beschränkten, werden in vorliegender Arbeit durch die in den Tabellen 1, 2 und 3 verzeichneten Meßergebnisse bei 0°, 15° und 25° C ergänzt.

Die Bestimmung der Reaktionsgeschwindigkeit erfolgte wie in den vorausgegangenen Arbeiten in der Weise, daß der chemische Vorgang in geeigneten Zeitabständen nach Reaktionsbeginn mittels phenolhaltiger Kalilauge gestoppt und das entstandene Oxyazobenzol mittels des *Hilger*-Absorptiometers quantitativ bestimmt wurde. Um die Geschwindigkeitsgleichung nur in der Form des Terms der Bromionkatalyse [Gl. (1)] zu erhalten, wurde dem Reaktionssystem so viel Perchlorsäure[4] (0,1 und 0,2 Mol je Liter) zugefügt, daß der Geschwindigkeitsterm von *H. Schmid* und *A. Woppmann*[1 IV]

$$\frac{k_1 [HNO_2]^2 [C_6H_5NH_3^+]}{k_2 [H^+] + [C_6H_5NH_3^+]}$$

[4] Bei den Versuchen von *H. Schmid* und *V. Schubert* wurde Schwefelsäure an Stelle von Perchlorsäure verwendet.

Tabelle 3

Temperatur 25° C				$(HClO_4) = 0{,}1$		$(HClO_4) = 0{,}2$	
$(C_6H_5NH_3^+) \cdot 10^3$	$(HNO_2) \cdot 10^3$	$(Br^-) \cdot 10^3$	Zeit Min.	$(C_6H_5N_2^+) \cdot 10^6$	$\varkappa$ (je Sek.) $\cdot 10^{-2}$	$(C_6H_5N_2^+) \cdot 10^6$	$\varkappa$ (je Sek.) $\cdot 10^{-2}$
1	1	3	0,5	201	27,9	203	28,2
			1	349,7	29,9	349,7	29,9
0,25	1	3	0,5	43,7	21,9	50,3	25,6
			1	83,1	23,5	91,8	26,8
1	0,25	3	0,5	41,5	20,7	48,1	24,4
			1	80,9	22,7	89,6	26,0
1	1	1	0,5	85,3	31,1	87,4	31,9
			1	163,9	32,7	163,9	32,7
0,25	1	1	0,5	19,7	27,7	19,7	27,7
			1	35,0	25,6	39,3	29,1
1	0,25	1	0,5	15,3	21,3	19,7	27,7
			1	30,6	22,1	37,2	27,4
3	1	3	0,5	402,3	20,6	450,3	24,2
			1	633,9	21,3	707,9	26,7
1	3	3	0,5	472,2	26,0	481,2	26,8
			1	743,2	30,0	747,6	30,3
3	1	6	0,5	629,5	21,1	677,6	24,3
			1			830,7	20,2
1	3	6	0,5	690,7	25,4	721,4	27,9
			1	874,4	24,0	904,3	27,6
				Mittel:	25,0	Mittel:	27,3

nicht ins Gewicht fällt. Bromion wurde in Form von Bromwasserstoffsäure zugesetzt. Die $\varkappa$-Werte wurden für die Anfangskonzentrationen a und b der Reaktionspartner (Aniliniumion und salpetrige Säure) aus der Gleichung

$$\varkappa = \frac{1}{[Br^-]} \frac{1}{(a-b)} \frac{2{,}303}{t} \log \frac{(a-x)\,b}{(b-x)\,a},$$

beziehungsweise für gleiche Anfangskonzentrationen a der Reaktionspartner aus der Gleichung

$$\varkappa = \frac{1}{[Br^-]} \frac{1}{t} \frac{x}{a\,(a-x)}$$

gewonnen. Wegen des hohen Geschwindigkeitskoeffizienten der Bromionkatalyse der Diazotierung kann mittels der angewendeten Meßmethode nur eine entsprechend kleinere Meßgenauigkeit als bei der Chlorionkatalyse der Diazotierung[1 X] erzielt werden. Nichtsdestoweniger steht der Mittelwert von $\varkappa$ für 0° C in befriedigender Übereinstimmung mit dem Wert (300 je Sek.), den *H. Schmid* und *V. Schubert*[1 II] für $(H_2SO_4) = 0{,}1$ Mol je Liter[4] gefunden haben.

Gl. (1) läßt sich bei Berücksichtigung der *Brönsted*schen Theorie über die Einführung der Aktivitäten in die Geschwindigkeitsgleichung auf das Zeitgesetz

$$\frac{d(C_6H_5N_2^+)}{dt} = \varkappa' \, a_{RNH_2} [NOBr] \qquad (2)^5$$

zurückführen.

Ist

$$K_1 = \frac{a_{C_6H_5NH_2} \cdot a_{H^+}}{a_{C_6H_5NH_3^+}}$$

und

$$K = \frac{[HNO_2] \, a_{H^+} \cdot a_{Br^-}}{[NOBr] \, a_{H_2O}},$$

so ergibt sich nämlich[6]

$$\frac{d(C_6H_5N_2^+)}{dt} = \varkappa' \frac{K_1}{K} \frac{\gamma_{C_6H_5NH_3^+}}{\gamma_{H^+}} \frac{\gamma^2_{HBr}}{a_{H_2O}} [C_6H_5NH_3^+] [HNO_2] [Br^-] =$$

$$= \varkappa [C_6H_5NH_3^+] [HNO_2] [Br^-].$$

Daraus errechnet sich

$$\varkappa' = \frac{\varkappa \cdot K \cdot a_{H_2O} \cdot \gamma_{H^+}}{K_1 \cdot \gamma^2_{HBr} \cdot \gamma_{C_6H_5NH_3^+}}. \qquad (3)$$

Die Konstanten der Nitrosylbromidhydrolyse K sind nach den Messungen von *H. Schmid, K. Pinz* und *G. Ruess*[7]

	35° C	25° C	15° C	5° C	0° C
K	14,6	19,6	26,8	37,4	44,6

Die Hydrolysenkonstante K_1 für verschiedene Temperaturen wurde nach der Formel von *K. J. Pedersen*[8]

$$-\log K_1 = 4{,}596 - 17{,}5 \cdot 10^{-3} (t - 25) + 5 \cdot 10^{-5} (t - 25)^2$$

berechnet.

Nach noch nicht veröffentlichten Versuchen von *H. Schmid* und *A. Aboul Seoud*[9] liegt der Unterschied der Quotienten der Aktivitätskoeffizienten $\frac{\gamma_{H^+}}{\gamma_{C_6H_5NH_3^+}}$ von 1 bei der ionalen Konzentration 0,4 innerhalb der Fehlergrenze kinetischer Messungen. Es kann also dieser Quotient

[5] *H. Schmid*, Chem.-Ztg. **78**, 569 (1954). — *H. Schmid* und *E. Hallaba*, Mh. Chem. **87**, 568 (1956).

[6] *H. Schmid*, Chem.-Ztg. **78**, 571 (1954). — *H. Schmid* und *E. Hallaba*, Mh. Chem. **87**, 568 (1956).

[7] Siehe *H. Schmid*, Mh. Chem. **85**, 433 (1954).

[8] *K. J. Pedersen*, Kgl. Danske Vidensk. Selsk., math.-fysiske Medd. **14**, 9 (1937); **15**, 3 (1937).

[9] Siehe *H. Schmid*, Chem.-Ztg. **78**, 571 (1954). — *H. Schmid* und *E. Hallaba*, Mh. Chem. **87**, 569 (1956).

bei den hier verwendeten Perchlorsäurekonzentrationen eins gesetzt werden. Für den Aktivitätskoeffizienten der Bromwasserstoffsäure wird der der Bromwasserstoffsäure von der Konzentration der zugefügten Perchlorsäure eingesetzt[10].

	γ		
(HBr)	0° C	15° C	25° C
0,1	0,81	0,808	0,805
0,2	0,79	0,787	0,782

Die Aktivität von H_2O für die ionale Konzentration 0,2 (0,1 n Bromwasserstoffsäure) ist eins, die für die ionale Konzentration 0,4 (0,2 n Bromwasserstoffsäure) 0,99[11].

Aus Gl. (3) und den Daten der Tabellen 1, 2 und 3 errechnen sich nun die in der Tabelle 4 angegebenen Geschwindigkeitskoeffizienten $\varkappa'$ für die Reaktion des nicht ionisierten Anilins mit Nitrosylbromid.

Tabelle 4

Temperatur °C	$\varkappa'$ (je Sek.) 10^{-9}	
	$(HClO_4) = 0{,}1$	$(HClO_4) = 0{,}2$
0	2,37	2,74
15	2,40	2,94
25	2,98	3,42

Tabelle 5

Temperatur °C	ΔG^* cal	
	$(HClO_4) = 0{,}1$	$(HClO_4) = 0{,}2$
0	4220	4140
15	4470	4360
25	4520	4440

Aus der Gleichung[12]

$$\varkappa' = \frac{RT}{Nh} \cdot e^{-\frac{\Delta G^*}{RT}}$$

ergeben sich die Werte für die freie Aktivierungsenthalpie (Tabelle 5).

Zur Aufspaltung der freien Aktivierungsenthalpie in die Aktivierungsenthalpie und Aktivierungsentropie reicht die Genauigkeit der Meßresultate dieser sehr raschen Reaktion nicht aus. Zur genauen Bestimmung der Reaktionsgeschwindigkeit bedarf es an Stelle der vorliegenden einfachen Geschwindigkeitsmessungen der komplizierten Strömungsmethode, wie sie von *H. Schmid*[13] ausgearbeitet wurde.

---

[10] Siehe *H. S. Harned* und *B. B. Owen*, Physical Chemistry of Electrolytic Solutions, S. 558. New York: Reinhold Publishing Corporation. 1950.

[11] Siehe *Landolt-Börnstein-Roth-Scheel*, Physikalisch-chemische Tabellen, Eg II 2b, S. 1118. Berlin: Springer-Verlag. 1931.

[12] Siehe *S. Glasstone, K. J. Laidler* und *H. Eyring*, Theory of rate processes, S. 14. New York, London: Mc.Graw-Hill Book Comp. 1941.

[13] *H. Schmid*, Z. physik. Chem., Abt. A **141**, 41 (1929). — Siehe auch *H. Schmid*, Z. physik. Chem., Abt. A **148**, 321 (1930); Z. Elektrochem. **36**, 769 (1930). — *H. Schmid* und *E. Gastinger*, Z. Elektrochem. **39**, 573 (1933). — *H. Schmid, R. Marchgraber* und *F. Dunkl*, Z. Elektrochem. **43**, 337 (1937).

Tabelle 6 gibt einen Vergleich der Mittelwerte von $\varkappa$, $\varkappa'$ und der freien Aktivierungsenthalpie für Nitrosylbromid und Nitrosylchlorid[14].

Tabelle 6

Temperatur °C	$\varkappa$ (je Sek.)		$\varkappa'$ (je Sek.) 10^{-9}		ΔG^* cal	
	für Br^-	für Cl^-	NOBr	NOCl	NOBr	NOCl
0	319	2,9	2,56	1,0	4180	4680
15	1065	14,7	2,67	1,68	4420	4677
25	2618	44,4	3,20	2,60	4480	4601

Während die $\varkappa'$-Werte der beiden Nitrosylhalogenide in der gleichen Größenordnung sind, sind die $\varkappa$-Werte für Bromion bedeutend größer als die für Chlorion. Der im Vergleich zum Chlorion viel größere katalytische Einfluß des Bromions ($\varkappa_{Br^-} \gg \varkappa_{Cl^-}$) ist darauf zurückzuführen, daß entsprechend der Gleichgewichtslage der Nitrosylhalogenide[15] Nitrosylbromid bei gleichen Konzentrationen der Reaktionspartner (Aniliniumion, salpetrige Säure, Halogenion und Wasserstoffion) in viel höherer Konzentration als Nitrosylchlorid zugegen ist[16].

Die $\varkappa'$-Werte der Nitrosylhalogenide sind zwar in der gleichen Größenordnung (10^9 je Sek.), doch liegen die $\varkappa'$-Werte von Nitrosylbromid durchwegs höher als die von Nitrosylchlorid. Dementsprechend sind die Werte der freien Aktivierungsenthalpie für Nitrosylbromid niedriger als die für Nitrosylchlorid. Die Dipolmomente der Nitrosylhalogenide können für den Unterschied ihrer Reaktionsgeschwindigkeiten nicht verantwortlich gemacht werden, denn das Dipolmoment für Nitrosylbromid bei 12° C in Kohlenstofftetrabromid ($1{,}87 \cdot 10^{-18}$ abs. elektrost. Einh.) ist nur um weniges höher als das des Nitrosylchlorids in Tetrachlorkohlenstoff bei der gleichen Temperatur ($1{,}83 \cdot 10^{-18}$ abs. elektrost. Einh.)[17]. Dagegen liegt die Atomrefraktion des Broms (R_D 8,865 cm^3) wesentlich höher als die des Chlors (5,967 cm^3)[18]. Die Reaktionsfreudigkeit der Nitrosylhalogenide ändert sich somit in gleicher Richtung wie ihre Polarisierbarkeit. Die bei Annäherung der NO^+-Gruppe des Dipols Nitrosylhalogenid an den Aminostickstoff der sehr leicht polarisierbaren Anilinmolekel

[14] *H. Schmid* und *E. Hallaba*, Mh. Chem. **87**, 567 (1956). — *H. Schmid*, Mh. Chem. **85**, 437 (1954).

[15] *H. Schmid, A. Maschka, K. Ableidinger, K. Pinz* und *G. Ruess*, siehe *H. Schmid*, Chem.-Ztg. **78**, 571 (1954).

[16] *H. Schmid*, Mh. Chem. **85**, 438 (1954); Chem.-Ztg. **78**, 571 (1954).

[17] Siehe *Landolt-Börnstein*, Atom- und Molekularphysik I/3 II, S. 390. Berlin: Springer-Verlag. 1951. — *J. A. A. Ketelaar* und *K. J. Palmer*, J. Amer. Chem. Soc. **59**, 2629 (1937). — *J. A. A. Ketelaar*, Atti X Congr. internat. Chim. **2**, 301 (1938); Chem. Weekblad **35**, 195 (1938).

[18] Siehe *W. A. Roth, F. Eisenlohr, F. Löwe*, Refraktometrisches Hilfsbuch, S. 131. Berlin: Verlag Walter de Gruyter. 1952.

erzeugte hohe Elektronendichte am Anilinstickstoff[19] wirkt also ihrerseits polarisierend auf das Nitrosylhalogenid, so daß die Polarität des Nitrosylhalogenids und die Elektronendichte am Anilinstickstoff noch weiter aufgeschaukelt werden[20]. Die Anlagerung des Nitrosylions an den Aminostickstoff des nicht ionisierten Anilins, die als Primärprozeß der Diazotierung anzusehen ist[21], kommt also durch gegenseitige Polarisation der beiden Reaktionspartner Nitrosylhalogenid und Anilin zustande.

Zusammenfassung

1. In Ergänzung zum Zeitgesetz der Bromionkatalyse der Diazotierung von *H. Schmid* und *V. Schubert* (1937) wurden die Geschwindigkeitskoeffizienten dieser Katalyse der Anilindiazotierung in Abhängigkeit von der Temperatur (0°, 15° und 25° C) bestimmt.

2. Die zeitbestimmende Reaktion der Bromionkatalyse der Diazotierung ist die Übertragung des Nitrosylions vom Nitrosylbromid auf den Aminostickstoff des nicht ionisierten Anilins.

3. Die Geschwindigkeitskoeffizienten des Nitrosylionübergangs vom Nitrosylbromid zum Aminostickstoff des nicht ionisierten Anilins wurden errechnet zu $2{,}6 \cdot 10^9$ für 0° C, $2{,}7 \cdot 10^9$ für 15° C, $3{,}2 \cdot 10^9$ für 25° C je Sekunde.

4. Diese Geschwindigkeitskoeffizienten sind in der gleichen Größenordnung wie die von *H. Schmid* und *E. Hallaba* bestimmten Geschwindigkeitskoeffizienten für Nitrosylchlorid, liegen aber durchwegs höher als diese. Die Werte der freien Aktivierungsenthalpie liegen für Nitrosylbromid dementsprechend niedriger als die für Nitrosylchlorid.

5. Die Reaktionsfähigkeit der Nitrosylhalogenide ändert sich in gleicher Richtung wie ihre Polarisierbarkeit.

6. Die Anlagerung des Nitrosylions an den Aminostickstoff der nicht ionisierten Anilinmolekel erfolgt unter gegenseitiger Polarisierung der beiden Reaktionspartner Nitrosylhalogenid und Anilin.

Herrn Prof. Dr. *Kassem* der Alexandria Universität wird für die leihweise Überlassung des *Hilger*-Absorptiometers bestens gedankt.

[19] *H. Schmid*, Mh. Chem. **86**, 670 (1955).
[20] *H. Schmid* und *E. Hallaba*, Mh. Chem. **87**, 571 (1956). — *H. Schmid*, Mh. Chem. **88**, 344 (1957).
[21] *H. Schmid* und *R. Pfeifer*, Mh. Chem. **84**, 850 (1953).

Über die Zwischenzustände bei der Bildung von Magnesiumaluminat aus Magnesiumoxyd und Aluminiumoxyd und bei der Bildung von Magnesiumferrit aus Magnesiumoxyd und Eisen-(III)-oxyd, verfolgt mit der Hahnschen Emaniermethode*

Von

G. F. Hüttig, R. Reidlinger und G. Glawitsch

Aus dem Institut für anorganische und physikalische Chemie der Technischen Hochschule Graz

Mit 2 Abbildungen

(Eingegangen am 29. Juni 1957)

Festkörperuntersuchungen nach dem Schema A (starr) + B (starr) = AB (starr) werden mit Hilfe der *Hahn*schen Emaniermethode untersucht. Es zeigt sich dabei, daß bei allmählich ansteigender Temperatur die Reaktion eingeleitet wird, indem die Komponente mit den leichter beweglichen Gitterbausteinen auf die Oberfläche der anderen Komponente diffundiert und diese einhüllt. Bei höherer Temperatur erfolgt von der Oberfläche aus die Homogenisierung.

Die Bildung von Magnesiumaluminat aus Magnesiumoxyd und Aluminiumoxyd wurde bereits untersucht von *W. Jander*, *H. Pfister*[1], *H. L. Castell*, *S. Dilnot*, *M. Warrington*[2], *G. F. Hüttig*[3], *Y. Tanaka*[4]. Untersuchungen über die Magnesiumferritbildung aus Magnesiumoxyd und Eisen(III)-oxyd liegen vor von *H. Kittel*, *G. F. Hüttig*[5], *H. Kittel*[6],

* Professor *Friedrich Wessely* zum 60. Geburtstag gewidmet.

1 *W. Jander* und *H. Pfister*, Z. anorg. Chem. **239**, 95 (1938).

2 *H. L. Castell*, *S. Dilnot* und *M. Warrington*, Nature **153**, 653 (1944).

3 *G. F. Hüttig*, Kolloid-Z. **99**, 266 (1942).

4 *Y. Tanaka*, Bull. Chem. Soc. Japan **17**, 186 (1942).

5 *H. Kittel* und *G. F. Hüttig*, Z. anorg. Chem. **212**, 210 (1933); **217**, 194 (1934).

6 *H. Kittel*, Z. physik. Chem. **178**, 81 (1936).

G. F. Hüttig[7], *J. Louguet*, *H. Forestier*[8]. Die vorliegende Untersuchung dieser beiden Reaktionen erfolgte mit Hilfe der *Hahn*schen Emaniermethode. Es waren die gleichen Gesichtspunkte maßgebend wie bei der Untersuchung der Zinkaluminatbildung durch *Wörl*[9, 10]. Wo nicht ausdrücklich darauf hingewiesen wird, wurden die gleichen Bedingungen eingehalten und sind auf diese Arbeit sinngemäß zu übertragen. Wie bei *Wörl*[10], wurden die Ausgangskomponenten $MgO + Al_2O_3$ und $MgO + Fe_2O_3$ im stöchiometrischen Verhältnis 1 : 1 gemischt und die Emaniervermögen (EV)/Temperatur (T)-Kurven aufgenommen, wobei einmal MgO, das andere Mal Al_2O_3 bzw. Fe_2O_3 mit RdTh indiziert war. Zum Vergleich dienten die EV/T-Kurven der reinen indizierten Komponenten.

Die Darstellung von Al_2O_3 erfolgte wie bei *Wörl* angegeben. Ebenso hergestellt wurde Fe_2O_3, mit dem Unterschied, daß das 12stünd. Glühen in Sauerstoffatmosphäre bei 700 bis 750° durchgeführt wurde. Das Magnesiumoxyd wurde aus 0,02 m Magnesiumchloridlösung mit 0,5 n NaOH gefällt, mit Wasser gründlichst gewaschen, getrocknet und 12 Stdn. auf 1000° erhitzt. Die Darstellung der radioaktiv indizierten Oxyde erfolgte in analoger Art unter Zusatz der RdTh-Lösung vor der Hydroxydfällung. Die Stärke der Indizierung betrug einheitlich 0,01 „mg" Radiumäquivalente pro Gramm Oxyd. Das zugefügte RdTh wurde von Eisenhydroxyd und Aluminiumhydroxyd praktisch vollständig aufgenommen, in das Magnesiumhydroxyd wurden 97,7% des dargebotenen RdTh eingebaut.

Die vorerhitzten Oxyde wurden einzeln 6 Stdn. lang in einer mechanisch betriebenen Reibschale gemahlen. Nach der Mahlung betrug die mittlere Korngröße für MgO und Fe_2O_3 1 μ, für Al_2O_3 1 bis 2 μ. Die spektralanalytische Untersuchung der gemahlenen Oxyde ergab folgende Verunreinigungen:

	Si	Ca	Cu	Fe	Mn
Al_2O_3	unter 0,01%	unter 0,01%	0,011%	0,005%	0,0008%
Fe_2O_3	„ 0,01%	„ 0,01%	0,14%		0,007%
MgO	„ 0,01%	„ 0,01%	0,003%	0,003%	0,0004%

Es wurde versucht, die Mischung der Oxyde nur durch Schütteln, also ohne Kraftanwendung (Pistill), zu bewerkstelligen, um die Oberflächen der gemahlenen Oxyde nicht mehr zu verändern. Leider waren diese Bemühungen ohne Erfolg, da die Kohäsion der MgO-Partikel zu groß war. Die EV/T-Kurven der „Schüttelmischungen" waren die gleichen wie die der jeweils aktiven Komponente allein. Daher wurden die Oxyde in oben erwähnter Reibschale 2 Stdn. lang gemischt. Eine weitere Zerkleinerung ist nicht zu erwarten, da durch vorheriges 6stünd. Mahlen sicher ein stationärer Zustand erreicht wurde.

[7] *G. F. Hüttig*, Kolloid-Z. **99**, 266 (1942).

[8] *J. Louguet* und *H. Forestier*, C. r. acad. sci., Paris **216**, 562 (1943).

[9] *G. F. Hüttig*, *H. Wörl* und *H. H. Weitzer*, Z. anorg. Chem. **283**, 207 (1956).

[10] *H. Wörl*, Diplomarbeit T. H. Graz (1956).

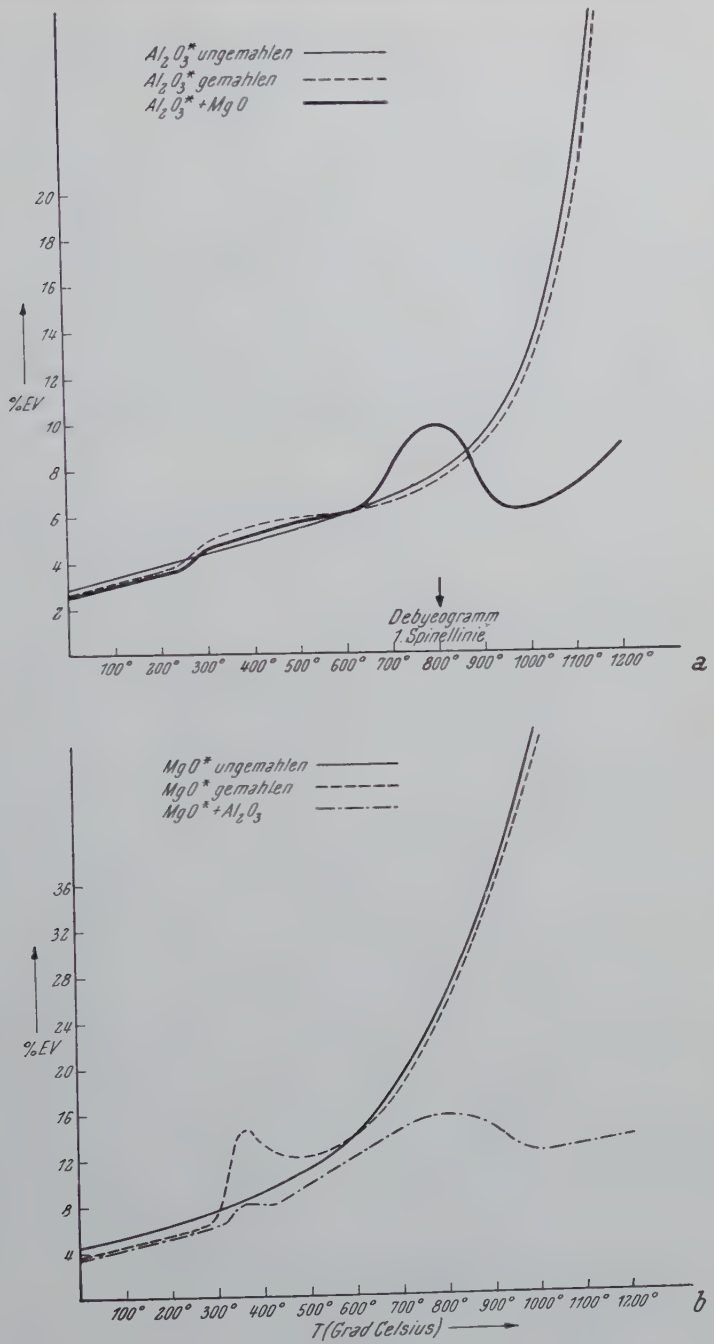

Al_2O_3* ungemahlen
Al_2O_3* gemahlen
Al_2O_3* + MgO
%EV
Debyeogramm
1. Spinellinie
a
MgO* ungemahlen
MgO* gemahlen
MgO* + Al_2O_3
%EV
T (Grad Celsius)
b

Abb. 1

Die Versuchsanordnung war im wesentlichen gleich, wie sie *Zimen*[11] benutzte. Die EV/T-Kurven wurden nach Einstellung des radioaktiven Gleichgewichtes, also nach 25 Tagen, aufgenommen. Wichtig für die Auswertung ist die homogene Verteilung des eingebauten Radioisotops, die nach *Jagitsch*[12] bei exponentiellem Anstieg des EV mit zunehmender Temperatur gegeben ist. *Bevan*[13] konnte jedoch nachweisen, daß in manchen Oxyden, selbst wenn die Muttersubstanz der Zerfallsreihe — also das RdTh — homogen verteilt ist, durch Erhitzung eine Entmischung der emanationsliefernden Tochtersubstanz ThX eintritt. Bei Al_2O_3 beobachtete *Bevan*[13] bei Erhitzung bis 1500° keine Entmischung („rejection"). Wir prüften diese Frage an MgO durch partielle Auflösung und Vergleich der spezifischen Aktivitäten. Es ergab sich ein Unterschied der spezifischen Aktivität von Randschicht und Kern von nur 2%, was innerhalb der Fehlergrenzen liegt und die homogene Indizierung auch nach dem Glühen beweist.

Das Emaniervermögen in Prozenten erhält man durch Vergleich von α-Aktivität und Gleichgewichtsaktivität[11] der einzelnen Oxyde mit einem Standardpräparat von Ba-Palmitat, dessen Herstellung *Strassmann*[14] beschreibt.

Die Ergebnisse sind in den Abb. 1a, 1b, 2a und 2b wiedergegeben, wozu folgende Erklärungen dienen mögen: Die Abb. 1a betrifft ein gemahlenes und ein ungemahlenes, mit RdTh indiziertes Al_2O_3 (in Hinkunft mit Al_2O_3* bezeichnet) und die Mischung Al_2O_3* mit inaktivem MgO. Im Gegensatz zu *Wörl*[10] wurde bei Al_2O_3* ein schwach ausgeprägter Mahleffekt gefunden. Erklärbar ist dies dadurch, daß durch wesentlich längere Mahldauer eine Aktivierung der Oberfläche bzw. Gitterverspannungen auftreten. Der exponentielle Anstieg des EV mit zunehmender Temperatur beweist die homogene Indizierung. Die Mischung mit MgO zeigt bis 600° den gleichen Verlauf des EV wie Al_2O_3*, um dann höher anzusteigen, bis zu einem Maximum bei 800°. Das heißt, daß durch Zusatz von inaktivem MgO die Oberfläche des Al_2O_3* vergrößert bzw. das Gitter aufgelockert wird. Die beweglichere Komponente ist in diesem Falle das Al_2O_3. Bei 800° konnten im Debyeogramm auch die ersten Spinellinien festgestellt werden. Nach *Jander* und *Pfister*[1] zeigt MgO + Al_2O_3 nach Erhitzung auf 800° maximale katalytische Wirksamkeit und maximale Adsorptionsfähigkeit, was nach der EV/T-Kurve gut verständlich ist. Das EV von MgO + Al_2O_3* sinkt von 800 bis 1000° etwas ab, um dann wieder ein wenig anzusteigen. Aus diesem flachen Anstieg des EV der beweglichen Komponente kann man schließen, daß

[11] *K. E. Zimen*, Z. physik. Chem., Abt. A **191**, 1—48 (1942).
[12] *R. Jagitsch*, Ing. Vet. Akad. **1940**, 38.
[13] *D. J. M. Bevan*, A. E. R. E.-Report C/R 988 (1952).
[14] *F. Strassmann*, Z. physik. Chem., Abt. B **26**, 353 (1934).

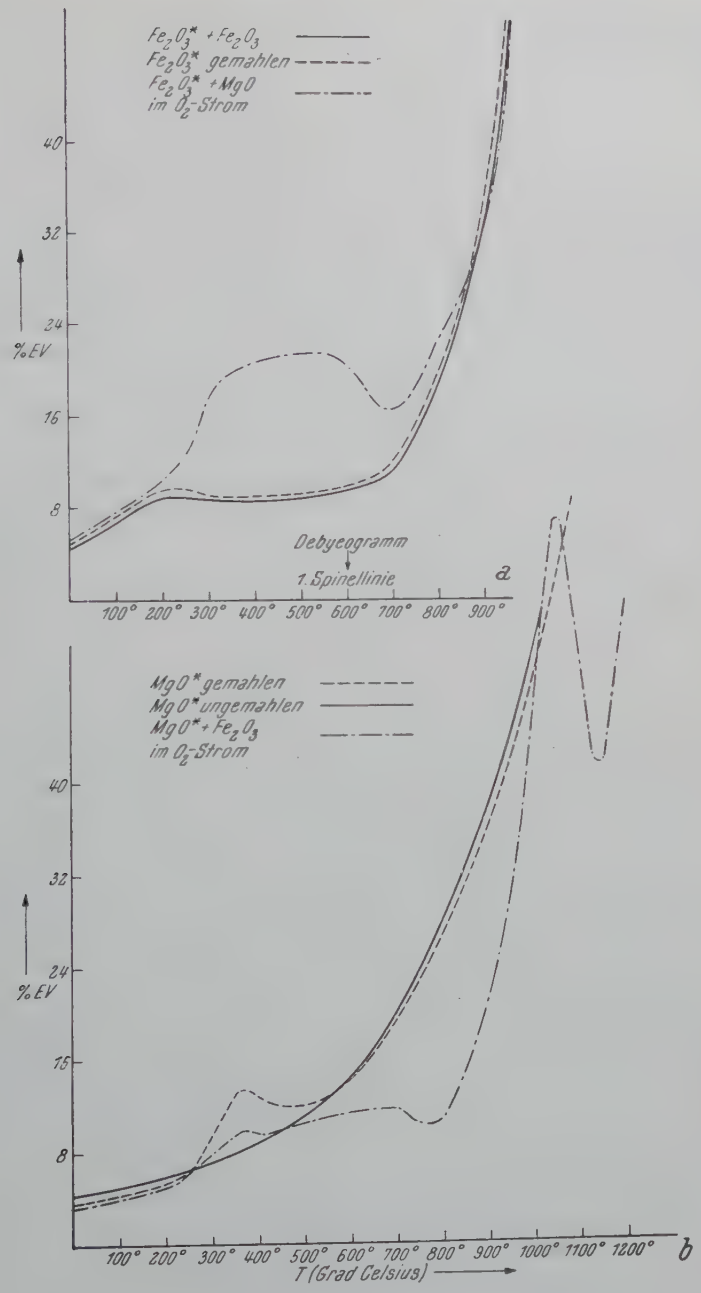

$Fe_2O_3^* + Fe_2O_3$
$Fe_2O_3^*$ gemahlen
$Fe_2O_3^* + MgO$
im O_2-Strom
40
32
24
16
8
% EV
Debyeogramm
1. Spinellinie
a
100° 200° 300° 400° 500° 600° 700° 800° 900°
MgO* gemahlen
MgO* ungemahlen
MgO* + Fe_2O_3
im O_2-Strom
40
32
24
16
8
% EV
100° 200° 300° 400° 500° 600° 700° 800° 900° 1000° 1100° 1200°
T (Grad Celsius)
b

Abb. 2

die Spinellbildung auch bei 1200° nicht abgeschlossen ist, was durch *Debye*-Aufnahmen ebenfalls bewiesen wird.

Die Abb. 1b zeigt das gemahlene und ungemahlene, mit RdTh indizierte MgO* sowie die Mischung MgO* + Al_2O_3. Auffallend ist, daß die Kurve für MgO* gemahlen bis 300° und ab 600° etwas tiefer liegt als für MgO* ungemahlen. Besonders charakteristisch ist der bei gemahlenem MgO* beobachtete Mahleffekt, mit einem Maximum bei 360°. Die analoge Erscheinung wurde auch sonst vielfach bei gemahlenen Stoffen, im Gegensatz zu ungemahlenen, beobachtet. Sicher haben gemahlene Stoffe im Vergleich zu ungemahlenen eine größere freie Energie, nicht nur wegen der größeren Oberfläche, sondern auch wegen Spannungen, Deformationen und sonstigen Aktivierungen des einzelnen Kornes. Durch Temperatursteigerung wird der Übergang vom instabilen gemahlenen Zustand in den ungemahlenen beschleunigt. Der Übergang von einem Zustand (des gemahlenen) in einen anderen Zustand (des ungemahlenen) ist nur über den Zustand einer allgemeinen Auflockerung möglich, weshalb wir den Mahleffekt als verallgemeinerten „*Hedvall*-Effekt" erklären wollen. Die Mischung MgO* + Al_2O_3 zeigt bis 300° gleiches *EV* wie MgO* allein. Der „*Hedvall*-Effekt" bei 360° ist kaum noch zu erkennen. Bei steigender Temperatur ist das *EV* immer wesentlich geringer als jenes von MgO* allein. Ein sehr flaches Maximum tritt bei 800° auf. Bei Temperaturen von 800 bis 1200° ist das *EV* ziemlich gleich, was auf die bei 1200° noch nicht beendete Reaktion schließen läßt.

Die Abb. 2a betrifft ein gemahlenes Fe_2O_3*, ein gemahlenes Fe_2O_3* mit der gleichen Menge inaktivem Fe_2O_3 gemischt und die Mischung Fe_2O_3* mit inaktivem MgO. Um eine chemische Veränderung des Fe_2O_3 auszuschließen, wurde die Reaktion $Fe_2O_3 + MgO = MgO \cdot Fe_2O_3$ immer mit Sauerstoff als Trägergas durchgeführt. Der Mahleffekt bei Fe_2O_3* ist nur schwach ausgebildet. Bis ungefähr 700° erfolgt ein schwacher Anstieg des *EV*, um dann im Gebiet vorherrschender Gitterdiffusion steil anzusteigen. In der Mischung von Fe_2O_3* mit der gleichen Menge inaktivem Fe_2O_3 ist das *EV* gleich wie jenes von Fe_2O_3* allein, das heißt, daß die Beimengung keine Herabsetzung der Emanationsabgabe bewirkt, wie man glauben würde. In der Mischung Fe_2O_3* mit inaktivem MgO erfolgt schon bei 300° eine Wechselwirkung, die sich in einer starken Vergrößerung des *EV* auswirkt. Der Zusatz von inaktivem MgO bewirkt eine Auflockerung des Fe_2O_3-Gitters. Bei 600° treten in den *Debye*-Aufnahmen erstmalig Spinellinien auf. Der Reaktionsbeginn zeichnet sich in der *EV*/*T*-Kurve durch einen geringen Abfall des *EV* ab. (Ende der Molekülumgruppierungen in der Oberfläche.) Ab 700° steigt im Gebiet der Gitterdiffusion das *EV* wieder steil an, um ab 900° das gleiche *EV* zu zeigen wie Fe_2O_3* allein. Der Absolutwert des *EV* läßt sich bei so steilem Anstieg wegen des Spitzeneffektes[11] nur ungefähr angeben.

Die Abb. 2b zeigt die EV/T-Kurven von gemahlenem MgO*, ungemahlenem MgO* und die Mischung von MgO* + Fe_2O_3, wobei immer Sauerstoff als Trägergas diente. Das EV von MgO* ist fast das gleiche wie im Stickstoffstrom. Sehr ausgeprägt ist auch hier der Mahleffekt bei 360°. In der Mischung MgO* + Fe_2O_3 ist das EV bis 250° gleich wie von MgO* allein. Der Mahleffekt ist bei 360° gerade noch erkennbar, das EV bleibt bis 800° sehr nieder, steigt anschließend stark an, um erst wenig über 1000° das EV des reinen MgO* wieder zu erreichen. Damit ist aber die Reaktion zwischen MgO + Fe_2O_3 beendet und der nun folgende Abfall des EV erklärt sich zwanglos aus der nun einsetzenden Rekristallisation bzw. Ausheilung von Gitterbaufehlern. Bestätigt wird dies durch das Debyeogramm einer Probe, welche bis 1100° erhitzt keine MgO- und Fe_2O_3-Linien mehr aufweist, sondern nur Spinellinien.

Deutlicher als im Falle MgO + Al_2O_3 läßt sich bei MgO + Fe_2O_3 das unterschiedliche Verhalten der beigemischten inaktiven Komponente, in einem Fall diffusionsfördernd, im anderen Fall diffusionshemmend, aufzeigen. Wir erklären dies dadurch, daß die leichter bewegliche Komponente die Oberfläche der anderen umhüllt, an der Grenzschicht die Reaktion beginnt und durch Hineindiffundieren der beweglicheren Komponente durch die gebildete Spinellschicht weiter fortschreitet.

Zusammenfassung

Wir haben die Temperatur eines Gemisches von 1 MgO : 1 Al_2O_3 langsam gesteigert. In dem Gebiete von 600 bis 800° zeigt das Emaniervermögen des Al_2O_3 eine Steigerung an, die weitaus größer ist, als sie durch diese Temperaturerhöhung allein zu erwarten wäre. Innerhalb des gleichen Temperaturgebietes zeigt der Anstieg des Emaniervermögens des MgO eine starke Bremsung. Das Al_2O_3 hat seine Oberfläche vergrößert, indem es über dem MgO einen Überzug bildete, das MgO hat hingegen seine emanierende Oberfläche verringert, indem dies durch das Al_2O_3 blockiert wurde. Bei 800° tritt im Röntgenogramm erstmalig eine Linie der Verbindung $Mg(AlO_2)_2$ auf. Bei dem weiteren Erhitzen geht die weitere Spinellbildung so vor sich, das Al_2O_3 konzentrisch von außen her immer tiefer in das Innere der MgO-Partikelchen eindringt.

Ein analoges Verhalten zeigt ein Gemisch von 1 MgO : 1 Fe_2O_3 bei langsamer Temperatursteigerung. Der unerwartete Anstieg des Emanationsvermögens des Fe_2O_3 liegt hier zwischen 200 und 600° und der entgegengesetzte Effekt zeigt sich bei dem MgO etwa zwischen 400 und 700°. Bei 600° wird im Röntgenogramm erstmalig eine Linie der Kristalle der Verbindung $Mg(FeO_2)_2$ wahrnehmbar.

Diese Arbeit wurde mit Hilfe der Dr.-*Paul-Schwarzkopf*-Stiftung (Reutte/Tirol) durchgeführt, wofür auch an dieser Stelle unser herzlichster Dank ausgesprochen sei.

Carbobenzoxy-L-nitrotyrosyl-glycyl-DL-alanin-benzylester*[1]

Von

Eugen Schnabel und Helmut Zahn

Aus dem Chemischen Institut der Universität Heidelberg und dem Deutschen Wollforschungsinstitut an der Technischen Hochschule Aachen

Mit 2 Abbildungen

(Eingegangen am 1. Juli 1957)

Beim Azidieren von Carbobenzoxy-L-tyrosyl-glycin-hydrazid mit überschüssigem Nitrit wird der Phenolkern des eingebauten Tyrosins nitriert und bei der Reaktion des nitrierten Azids mit DL-Alanin-benzylester das Nitropeptidderivat erhalten.

1. Einleitung

Für die Untersuchung saurer und enzymatischer Partialhydrolysate von Seidenfibroin[2] sollte das Tripeptid Tyrosyl-glycyl-alanin nach dem Azidverfahren dargestellt werden. Dabei trat unerwarteterweise eine Nitrogruppe in den Phenolkern des eingebauten Tyrosins ein.

2. Synthese

Carbobenzoxy-L-tyrosyl-glycin-hydrazid wurde nach der Vorschrift von *K. Ziegler*[3] gewonnen, wobei jedoch mit etwa der doppelten Menge Nitrit azidiert wurde. In früheren Arbeiten[4] hatte sich Azidieren mit überschüssigem Nitrit auf Abscheidung und Ausbeute der Azide günstig ausgewirkt. Als wir jedoch zum Aufbau des gewünschten Tripeptidderivats das *Ziegler*sche Hydrazid in saurer Lösung ebenfalls mit über-

* *Fritz Wessely* zum 60. Geburtstag in Verehrung gewidmet.

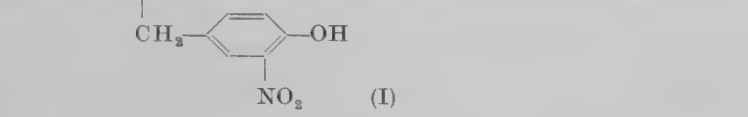
[1] 5. Mitteilung über Peptide. 4. Mitteilung vgl. *H. Zahn* und *J. F. Diehl*, Angew. Chem. **69**, 135 (1957).

[2] *H. Zuber*, unveröffentlichte Versuche, vgl. *H. Zahn*, Angew. Chem. **68**, 163 (1956).

[3] *K. Ziegler*, Dissertation Univ. Heidelberg (1956).

[4] *H. Zahn* und *E. Schnabel*, Ann. Chem. **604**, 62; **605**, 212 (1957).

schüssigem Nitrit versetzten, schied sich das Azid als gelbes Öl ab und bei der Vereinigung der gewaschenen und getrockneten Azidlösung mit DL-Alanin-benzylester[5] bildete sich an Stelle des Tripeptidderivates dessen gelbgefärbte Mononitroverbindung I vom Schmp. 180 bis 181°



(I)

3. Eigenschaften

Die gelben Sphärolithe lösen sich in Alkalien unter intensiver Rotfärbung. Diazotierte Sulfanilsäure in sodaalkalischer Lösung kuppelt erst nach 12 Stdn. merklich. Diese Versuche sprechen für die Konstitution eines o-Nitroso- oder o-Nitrophenols.

Die Reduktion der Verbindung in methanolisch-salzsaurer Lösung mit $SnCl_2$ in der Siedehitze[6] lieferte eine grauweiße Substanz, die in Methanol glatt löslich war und sich an der Luft rasch dunkel färbte, offensichtlich hatte sich eine aromatische Aminogruppe gebildet. Diazotierte Sulfanilsäure bildet mit einem alkalisch reduzierten Produkt sofort einen braunroten Azofarbstoff, dessen Farbe sich beim Ansäuern nach Rot aufhellt.

Zum direkten Nachweis der bei der Reduktion entstandenen aromatischen Aminogruppe wurde die saure Lösung der reduzierten Nitroverbindung auf 0° abgekühlt und mit überschüssiger Nitritlösung diazotiert, wobei eine schwache Gelbfärbung auftrat. Nach einiger Zeit wurde das Nitrit durch Digerieren mit einer sauren Harnstofflösung zerstört. Die gebildete Diazoniumverbindung ließ sich durch Kuppeln mit Dimethylanilin nachweisen. Der entstandene rote Azofarbstoff schlägt in alkalischer Lösung ins Grünliche bis Schwärzliche um.

Nachdem so bewiesen war, daß die eingetretene Gruppe N-haltig war, vermuteten wir zunächst eine direkte Kernnitrosierung durch das überschüssige Nitrit. Aber die Analyse zeigte einen zu tiefen C- und N-Wert. Nur bei Annahme von 1 Mol Konstitutionswasser würde die Analyse auf ein Nitrosoderivat stimmen. *Kratzsch*[7] sowie *Ziegler*[3] hatten bei Tyrosinpeptiden wiederholt Hydratwasser festgestellt. Aber die *Liebermann*sche Reaktion verlief negativ und auch der Umsatz mit Anilin zur Gewinnung einer Azoverbindung war erfolglos. Es mußte sich also um eine Nitrogruppe handeln, zumal die Analyse gut überein-

[5] *H. K. Miller* und *H. Waelsch*, J. Amer. Chem. Soc. **74**, 1092 (1952).

[6] Zuvor wurde am Carbobenzoxy-glycin festgestellt, daß die Carbobenzoxy-gruppe beim Reduzieren mit Zn-Staub in salzsaurer Lösung kaum angegriffen wird.

[7] *E. Kratzsch*, Dissertation Univ. Heidelberg (1955).

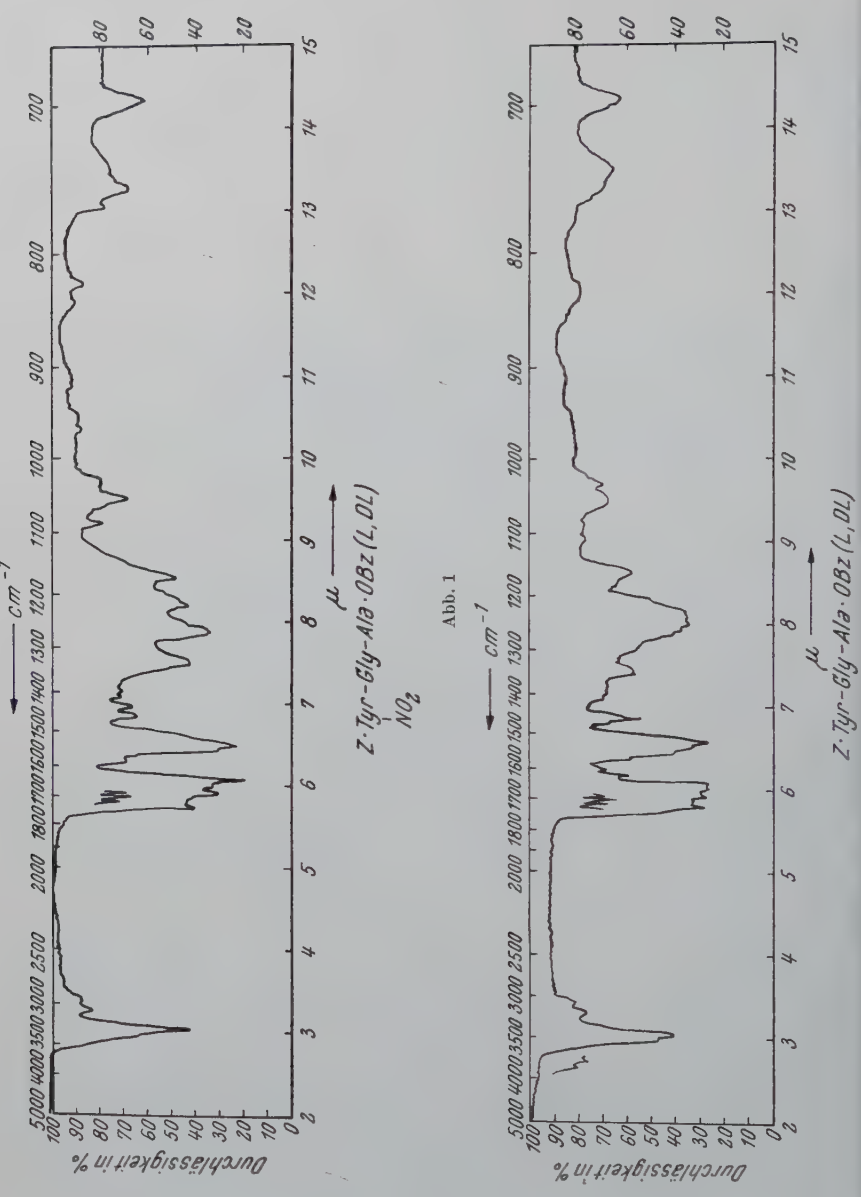


Abb. 1

stimmte. Das IR-Spektrum ermöglichte keine eindeutige Entscheidung. *Bellamy*[8] ordnet der Nitrogruppe Banden bei 1300 bis 1350 K und 1500

[8] *L. J. Bellamy*, Ultrarot-Spektrum und chemische Konstitution. Darmstadt: Dr. Steinkopff-Verlag. 1955.

bis 1600 K zu. Nach einer Arbeit von *Franck, Hörmann* und *Scheibe*[9] ist das Absorptionsmaximum bei 1540 K — je nach den übrigen Substituenten variieren die Werte von 1490 bis 1550 K — besonders charakteristisch, während die Bande bei 1350 K stärker gestört ist. Vergleicht man die IR-Spektren unserer Verbindung I (Abb. 1) und der nicht substituierten Verbindung (Abb. 2), so erkennt man große Unterschiede. Eine schwache Bande bei 1110 K fehlt im Spektrum des Nitropeptids. Sie ist charakteristisch für p-Substitution. Dafür treten eine Reihe von teilweise schwachen Absorptionsstellen neu auf. So die für 1,2,4-Trisubstitution charakteristischen Banden bei 755 K, 841 K und 1209 K. Einige Peaks lassen sich nicht zuordnen, wie z. B. die bei 1270 K und 1395 K, während die bei 1350 K und 1540 K erwarteten NO_2-Banden von Phenol- und Amidbanden überlagert werden und beim Nitroderivat nur etwas stärker sind — eine „Verschiebung" der Amidbande II um 18 cm^{-1} könnte ebenfalls durch die Anwesenheit der Nitrogruppe erklärt werden.

4. Diskussion

Schon von *Rohrlich*[10] und anderen wurden Modellversuche zur Aufklärung der Farbreaktion von Proteinen mit Nitrit bzw. salpetriger Säure durchgeführt. *Rohrlich* konnte die Bildung einer kupplungsfähigen Diazoniumverbindung nachweisen. Anderseits haben *Philpot* und *Small*[11] die primäre Bildung einer Nitrosoverbindung experimentell bestätigt. *Rohrlich* vermutet die Oxydation dieses Nitrosokörpers zur Nitroverbindung und dem Diazoniumnitrat durch die naszierenden Stickoxyde. Die Bildung eines Diazoniumsalzes konnten wir nicht beobachten und auch beim Umsatz von Carbobenzoxy-L-tyrosyl-glycyl-DL-alaninbenzylester mit salpetriger Säure entstand keine mit Dimethylanilin kuppelnde Zwischenverbindung. Wir führen daher die Entstehung des Carbobenzoxy-L-nitrotyrosyl-glycyl-DL-alanin-benzylesters teilweise auf die direkte Nitrierung des aromatischen Phenolkerns durch die beim Lösen der nitrosen Gase aus dem überschüssigen Nitrit gebildete Salpetersäure zurück, zumal die elektrophile Nitrierungsreaktion beim eingebauten Tyrosin schon mit sehr verdünnter Salpetersäure[12] sehr rasch erfolgt. Wahrscheinlich laufen beide Reaktionen nebeneinander ab.

Experimenteller Teil

1. *Carbobenzoxy-L-nitrotyrosyl-glycyl-DL-alanin-benzylester*

15 g Carbobenzoxy-L-tyrosyl-glycin-hydrazid wurden in einer Mischung von 14 ccm konz. HCl, 30 ccm Eisessig und 350 ccm H_2O unter heftigem

[9] *B. Franck, H. Hörmann* und *S. Scheibe*, Chem. Ber. **90**, 330 (1957).
[10] *M. Rohrlich*, Chem.-Ztg. **80**, 847 (1956).
[11] *J. St. L. Philpot* und *P. Small*, Biochemic. J. **32**, 534, 542 (1938).
[12] *H. Zahn* und *K. Kohler*, Z. Naturforsch. **5 b**, 137 (1950).

Vibrieren gelöst und vom ungelösten gelatinösen Rückstand abgesaugt. Bei — 3° wurde eine Lösung von 7,5 g Natriumnitrit langsam zugegeben und das sirupös ausgefallene Azid in 500 ccm kaltem Essigester aufgenommen. Der Essigesterextrakt wurde mit kalter Bicarbonatlösung und Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Dann wurde mit einer Aufschlämmung von 18 g DL-Alanin-benzylester-benzolsulfonat in 50 ccm Chloroform und 10 ccm Triäthylamin versetzt und 24 Stdn. bei Zimmertemp. gehalten. Nach dem sauren, bicarbonatalkalischen und wäßrigen Waschen wurde das Lösungsmittelgemisch bei 40° im Vak. abdestilliert. Es hinterblieb ein hellbrauner Sirup, der mehrfach in Methanol gelöst wurde, wobei der Alkohol jeweils im Vak. abgezogen wurde. Schließlich wurde wieder in Methanol aufgenommen; beim Aufbewahren im Eisschrank schieden sich allmählich 4,3 g (= 19% d. Th.) gelbe Kristalle aus. Zur Analyse wurde mehrfach aus viel Methanol umkristallisiert und gelbe Körner vom Schmp. 180 bis 181° erhalten. $[\alpha]_D^{20} = -20{,}3°$.

Nitrosoverbindung $C_{29}H_{30}N_4O_8$ (562,56). Ber. C 61,91, H 5,37, N 9,96.

Hydrat der Nitrosoverbindung $C_{29}H_{30}N_4O_8 \cdot H_2O$ (580,58). Ber. C 59,99, H 5,55, N 9,65.

Nitroderivat $C_{29}H_{30}N_4O_9$ (578,56). Ber. C 60,20, H 5,23, N 9,71.
Gef. C 60,13, H 5,28, N 9,67.

2. *Reduktion von I*

a) *Sauer:* Eine Spatelspitze I wurde mit wenig konz. Salzsäure versetzt, in wäßr. Methanol gelöst und mit viel $SnCl_2$ kurz aufgekocht.

Die Reaktionslösung färbte sich zunächst braun, hellte sich dann aber wieder auf. Eine schwache Gelbfärbung wurde durch Filtrieren über ein mit Zn-Staub beschicktes Filter beseitigt und gleichzeitig die Sn-Ionen als Metall auf dem Zn niedergeschlagen. Die Reduktion wurde nach diesem Reduktorprinzip auch mit Zn-Staub allein durchgeführt. Nach dem Alkalischmachen schied sich in der Kälte ein weißlichgrauer Niederschlag ab, der sich an der Luft rasch dunkel färbte und in Methanol glatt löslich war, was auf eine Aminogruppe hinweist.

b) *Alkalisch:* Da sich das Nitroderivat glatt in Laugen löst, führten wir nach dem Reduktorprinzip auch eine alkalische Reduktion mit *Devarda*scher Legierung durch. Das farblose Filtrat bildete mit einer Lösung von diazotierter Sulfanilsäure sofort einen braunroten Azofarbstoff, dessen Farbe sich beim Ansäuern nach Rot aufhellte. Der gleiche Farbstoff wurde auch aus den sauer reduzierten Ansätzen bei der alkalischen Kupplung mit diazotierter Sulfanilsäure erhalten.

3. *Carbobenzoxy-L-tyrosyl-glycyl-DL-alanin-benzylester*

12,5 g Carbobenzoxy-L-tyrosyl-glycin-hydrazid wurden in der gleichen Weise wie bei 1, aber mit der stöchiometrischen Menge Natriumnitrit azidiert und das in Essigester aufgenommene Azid mit DL-Alanin-benzylester — aus 15 g Benzolsulfonat — umgesetzt. Nach dem üblichen Aufarbeiten wurde ein hellgelber Sirup erhalten, der, in Essigsäure gelöst, schließlich zu kristallisieren begann und unter Äther durchkristallisierte. Die weißen Nadeln waren

in Methanol sehr gut löslich und wurden mehrfach aus Essigester umkristallisiert. Ausbeute 6,5 g = 35% d. Th. Schmp. 175 bis 176°.

$[\alpha]_D^{20} = -19{,}5°$ ($c = 1$; Methanol).

$C_{29}H_{31}N_3O_7$ (533,56). Ber. C 65,28, H 5,86, N 7,88.
Gef. C 65,50, H 5,86, N 8,08.

Herrn Dr. *H. v. Dietrich* danken wir für die Aufnahme der IR-Spektren, der BASF für die Überlassung von Chemikalien und der Deutschen Forschungsgemeinschaft für eine Sachbeihilfe.

In 4-Stellung substituierte Derivate der 1,3-Dihydroxy-naphthoesäure-(2)*

Von

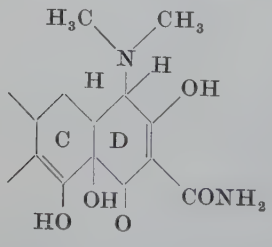
H. Bretschneider und **H. Rogenhofer**

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität Innsbruck

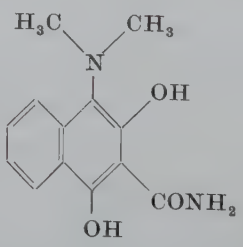
(Eingegangen am 1. Juli 1957)

Zur Prüfung der antibakteriellen Wirksamkeit wird das 4-Dimethylamino-1,3-dihydroxy-naphthoesäure-(2)-amid auf zwei verschiedenen Wegen synthetisiert.

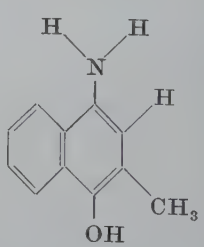
Unter der unbewiesenen Hypothese, daß die chemotherapeutisch aktive Gruppierung der Antibiotica der Tetracyclinklasse sich in dem allen Vertretern gemeinsamen Ring D (Formel a) befinde, wurde die Synthese des 4-Dimethylamino-1,3-dihydroxy-naphthoesäure-(2)-amids (Formel b) als vereinfachtes Modell der Molekülteile (C—D) angestrebt. Obgleich diese Verbindung (b) hinsichtlich ihres Oxydationszustandes noch starke Unterschiede gegenüber der Anordnung C—D (Formel a) aufweist, konnten doch von ihr antibakterielle Fähigkeiten erwartet werden. Sie kann nämlich auch als stark abgewandeltes Vitamin K_5 (Formel c) betrachtet werden, von welchem eine hohe, antibakterielle Fähigkeit in vitro berichtet wird[1].



(a)



(b)



(c)

* Herrn Prof. Dr. *F. Wessely* zum 60. Geburtstag gewidmet.

[1] *C. N. Iland*, Nature **161**, 1010 (1948); Chem. Abstr. **48**, 4054 b, 13818 h (1954).

Das 4-Dimethylamino-1,3-dihydroxy-naphthoesäure-(2)-amid (IV, siehe Formelübersicht) konnte auf zwei Wegen aus dem gut erhältlichen 1,3-Dihydroxynaphthoesäureester[2] (I) gewonnen werden.

Beim Weg A wurde durch Bromierung von (I) in Chloroform der 4-Brom-1,3-dihydroxy-naphthoesäureester (II) in 95%iger Ausbeute erhalten (Vers. 1). [Die Bromierung von (I) in Eisessig mit überschüssigem Brom gibt nach *Metzner*[3] ein Dibromderivat, in welchem ein Brom sich in 4-Stellung befinden muß. Beweis siehe unten.]

Umsatz des Bromesters mit Dimethylamin in Benzol lieferte in 85%iger Ausbeute den 4-Dimethylamino-1,3-dihydroxy-naphthoesäure-(2)-ester (III, Vers. 2).

Die nun notwendige Aminolyse der Carbonestergruppierung gelang erst nach einigen Schwierigkeiten — die im Zusammenhang mit Weg B gesondert dargestellt seien — durch Umsatz mit flüssigem NH_3 unter Druck bei Zimmertemperatur. Es ließ sich schließlich das gesuchte (IV) in 66%iger Ausbeute erhalten, wobei die Unbeständigkeit von (IV) die Isolierung erschwerte. (IV) wurde als gelbe, kristalline Base und sauer reagierendes, kristall. gelbes Chlorhydrat erhalten (Vers. 3). Wäßrige Lösungen dieses Salzes scheiden alsbald die Base ab. [Ein ähnliches Basizitätsverhalten wird von dem Dimethylaminoester (III) und Diäthylaminoestersalz (XII, siehe unten) gezeigt und auch von Terramycin berichtet[4].] Als weitere Veränderung wurde bei längerem Stehen der Lösung des (IV)-Hydrochlorides und Phenolates der Übergang in das 3-Hydroxy-2-carbonamido-naphthochinon-(1,4) (V, Vers. 4) beobachtet. Es sei erwähnt, das am Vitamin K_5 in wäßriger Lösung ein ähnlicher, hydrolytisch-oxydativer Übergang unter NH_3-Abspaltung in das 2-Methyl-1,4-naphthochinon möglich ist[5].

Wäßrige Lösungen der Dialkylamino-dihydroxy-naphthoesäureesterhydrochloride (III) und (XII) zeigen unter gleichen Bedingungen nicht diesen Übergang in das Naphthochinonderivat.

Das Vorhandensein der Carbonestergruppe stabilisiert somit die Verbindung gegen hydrolytisch-oxydative Einflüsse, während die Carbonamidogruppe sie offenbar empfindlicher macht.

Weg B. Hier wurde als erster Schritt die Aminolyse des Dihydroxynaphthoesäureesters (I) versucht. Diese Reaktion konnte mit wäßrigem Ammoniak nicht erzielt werden.

---

[2] *K. Meyer* und *H. S. Bloch*, Org. Synth. Coll. **3**, 637 (1955).

[3] *H. Metzner*, Ann. Chem. **298**, 386 (1897).

[4] *P. P. Regna* und *I. A. Solomons* et al., J. Amer. Chem. Soc. **73**, 4212 (1951).

[5] *P. Sah*, Rec. trav. chim. Pays-Bas **60**, 373 (1941); Ber. dtsch. chem. Ges. **74**, 554 (1941). — *E. Knobloch*, Chem. Abstr. **46**, 10950 f (1952).

Bei der schließlich durchgeführten Reaktion des Esters mit flüssigem Ammoniak wurde in 85%iger Ausbeute das gesuchte 1,3-Dihydroxy-naphthoesäureamid (VI) glatt erhalten (Vers. 5). Diese Verbindung konnte mit 93%iger Ausbeute zum 4-Brom-1,3-dihydroxy-naphthoesäure-(2)-amid (VII) bromiert werden, in welchem, in allerdings nur 20%iger Ausbeute, das Brom gegen die Dimethylaminogruppe zu dem nach Weg A schon erhaltenen 4-Dimethylamino-1,3-dihydroxy-naphthoesäure-(2)-amid (IV) ausgetauscht wurde (Vers. 6, 7).

Zur Konstitution der oben erwähnten und nachfolgend beschriebenen analogen Produkte:

Daß dem vorstehenden Aminolyseprodukt die angenommene Struktur (VI) und nicht die einer isomeren Hydroxy-aminonaphthoe*säure* zukommt, wird durch die Überführung in ein O,O,N-Triacetylderivat (VIII) (Acetylbestimmung) bewiesen, dem diese Konstitution zukommen dürfte. Das Acetylderivat gibt nämlich bei der O-Acetylverseifung nach *Kunz*[6] eine wohl lauge- aber nicht $NaHCO_3$-lösliche Verbindung, welche somit das N-Acetyl-1,3-dihydroxy-naphthoesäure-(2)-amid (IX) vorstellen muß. Das Verhalten von (VI) bei der Acetylierung entspricht der Reaktionsweise des Salicylsäureamids bei der Acylierung, welches ein leicht zum N-Benzoylsalicylamid verseifbares O,N-Bisbenzoylderivat[7] liefert (Vers. 8, 9).

Der Eintritt des Broms in die 4-Stellung bei der Bromierung von (I) und (VI) wurde an Hand von (VII) schließlich dadurch bewiesen, daß das 4-Brom-dihydroxy-naphthoesäureamid (VII) mit alkal. $KMnO_4$ in hoher Ausbeute zu Phthalsäure (X) und nicht zu einer bromierten Phthalsäure oxydiert wurde (Vers. 10). Allein mit der 4-Stellung des Broms und folglich der Dialkylaminogruppe ist auch die leichte, oben erwähnte Chinonbildung vereinbar.

Einige weitere, sich vom Dihydroxynaphthoesäureester bzw. Brom-dihydroxyester ableitende Derivate:

Kochen des Dihydroxynaphthoesäureesters mit Hydrazinhydrat lieferte eine kristallisierte Verbindung, die infolge extremer Unlöslichkeit und hohen Schmelzpunktes Zweifel am Vorliegen des 1,3-Dihydroxy-naphthoesäurehydrazids (XI) erregte und aus denselben Gründen nicht zur Analyse gebracht wurde. Folgend genannte, unter ähnlichen Bedingungen erhaltene Hydrazinolyseprodukte analysierten aber korrekt, so daß auch für (XI) die angenommene Konstitution zutreffen dürfte: So ergab der analog zu (III) erhaltene 4-Diäthylamino-1,3-dihydroxy-naphthoesäureester (XII) das Hydrazid (XIII). Der Umsatz des Bromesters (II) mit Hydrazin führte zum 4-Hydrazino-1,3-dihydroxy-naphthoe-

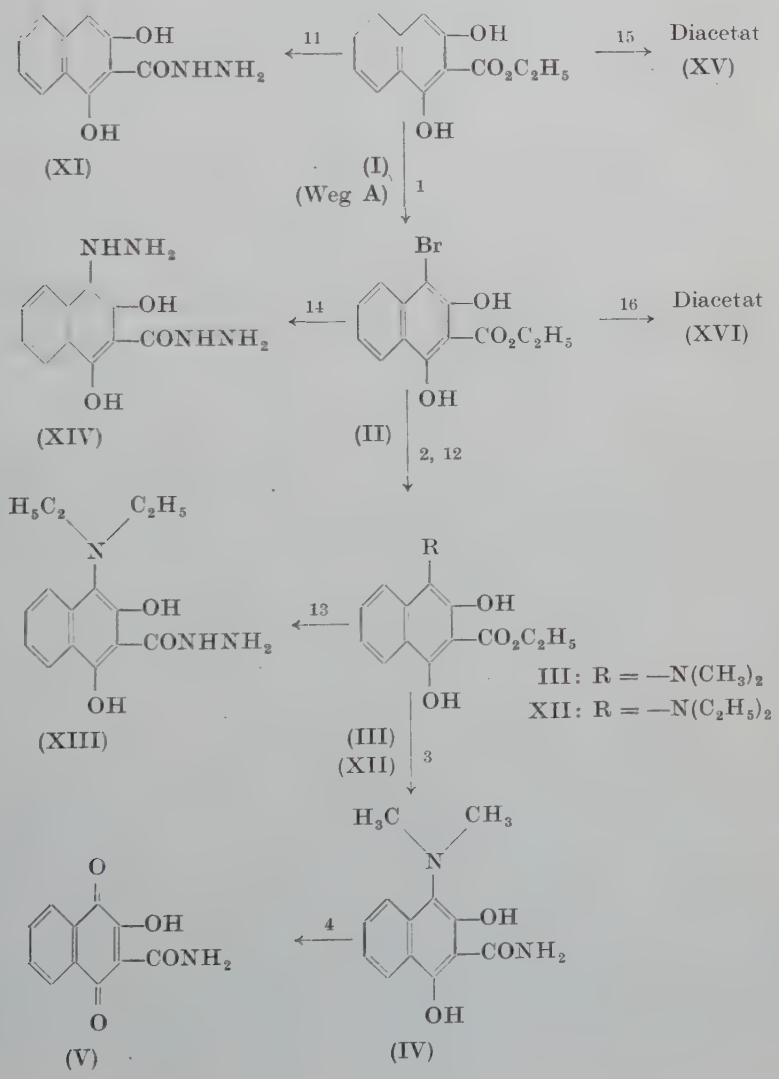
[6] *J. F. Alicino*, Analyt. Chemistry **20**, 590 (1948).

[7] *A. W. Titherley* und *W. L. Hicks*, J. Chem. Soc. London **87**, 1217, 1219 (1905). — *Beilstein*, Bd. 10, S. 95.

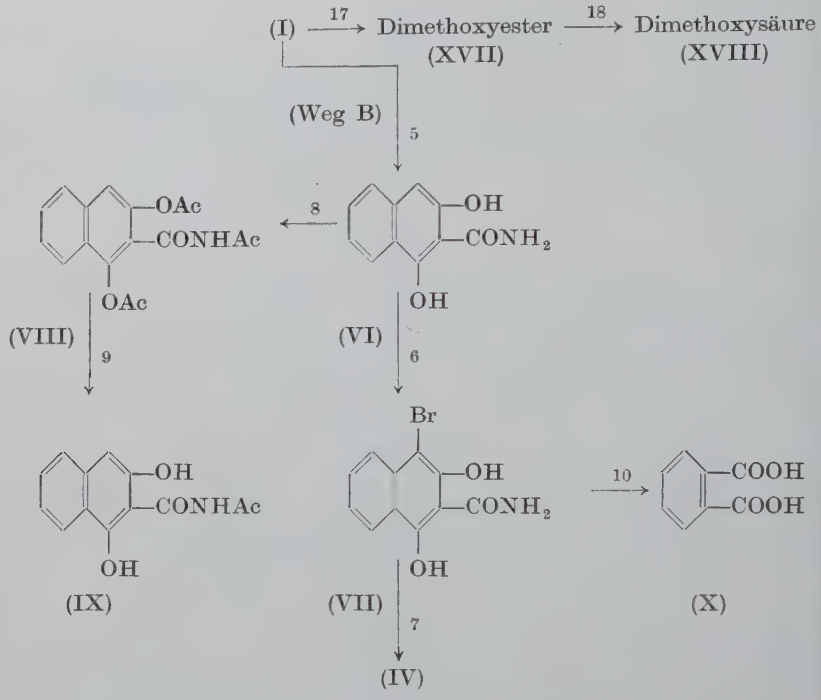
säurehydrazid (XIV), das etwas leichter löslich war als das Hydrazinoderivat (XI, Vers. 11 bis 14).

Zur Farbe der 1,3-Dihydroxy-naphthoesäure-derivate: Die deutlich gelbe Farbe des 1,3-Dihydroxy-naphthoesäureesters ist auch allen anderen Verbindungen dieser Reihe mit freien Hydroxygruppen zu eigen. Durchgreifende Methylierung oder Acetylierung der beiden Hydroxylwasserstoffatome führt hingegen zu praktisch farblosen Verbindungen.

Formelübersicht



Formelübersicht (Fortsetzung)



Als solche farblose Derivate seien die Diacetylderivate des Dihydroxyesters und Bromdihydroxyesters (XV) bzw. (XVI) sowie das Dimethylderivat des Dihydroxyesters (XVII) und schließlich die entsprechende Carbonsäure (XVIII) erwähnt (Vers. 15 bis 18).

Über die antibakteriellen Wirksamkeiten der hier beschriebenen Verbindungen soll an anderer Stelle berichtet werden.

Experimenteller Teil

(Versuche *H. Rogenhofer*)

Versuch 1: 4-Brom-1,3-dihydroxy-naphthoesäure-(2)-äthylester (II)

23,2 g (I)[2] (0,1 Mol) wurden unter gelindem Erwärmen in 120 ccm Chloroform gelöst, von geringen Verunreinigungen filtriert und in einem Eisbad auf + 5° gekühlt. Innerhalb von 10 Min. wurden in einzelnen Portionen 16 g Brom (= 0,2 g-Atom) (= 5,1 ccm), die in 30 ccm Chloroform gelöst waren, kubikzentimeterweise zugesetzt. Die Bromlösung wurde nach jeder Zugabe rasch entfärbt. Es trat starke HBr-Entwicklung auf und nach 10 bis 15 Min. erstarrte das Ganze zu einem flockigen Kristallbrei. Dieser wurde noch 2 Stdn. in Eiswasser stehengelassen, filtriert und mit 20 ccm Äther ausgewaschen. 26 g hellgelbe, feine Nadeln. Schmp. 168 bis 170°. Die Mutterlauge wurde auf zirka 50 ccm eingeengt, mit 100 ccm Äther versetzt und im

Eisschrank zur Kristallisation gestellt. Dadurch wurden nochmals 4 g erhalten, die etwas dunkler gefärbt waren, als die 1. Fraktion; Schmp. 167 bis 170°. Totalausbeute 30 g (= 96% d. Th.).

Zur Analyse wurden 2 g in 20 ccm Chloroform in der Hitze gelöst, filtriert und mit 20 ccm Äther zur Kristallisation gebracht. 1,8 g hellgelbe Nadeln von unverändertem Schmp. (168 bis 170°).

$C_{13}H_{11}O_4Br$ (311,1). Ber. Br 25,68. Gef. Br 26,04.

Versuch 2: 4-Dimethylamino-1,3-dihydroxy-naphthoesäure-(2)-äthylester (III)

30 g (II) (0,096 Mol) wurden in 1000 ccm absol. Benzol gelöst und mit 15 g Dimethylamin (= 0,33 Mol; in 50 ccm Benzol) 3 Stdn. bei 30 bis 20° stehengelassen. Aus der anfangs hellgelben Lösung fiel schnell Dimethylaminhydrobromid aus und die Benzollösung färbte sich rot. Das ausgefallene Dimethylamin-HBr wurde abgesaugt, mit etwas Benzol gewaschen und getrocknet. 11 g (= 93% d. Th.).

Die Benzollösung wurde 3mal mit je 100 ccm 10%iger Schwefelsäure in einem *Erlenmeyer*-Kolben durchgeschüttelt, bis nach der letzten Ausschüttelung kein schwerlösliches Sulfat mehr gefällt wurde. Die darüberstehende, klare Benzollösung wurde dekantiert und der feinkristallisierte Niederlschag abgesaugt und 3mal mit je 50 ccm kaltem Wasser gewaschen. (Eine Probe davon wurde aus Wasser umkristallisiert. Feine, fast farblose Nadeln. Schmp. 190 bis 191° u. Zers.)

Das schwefelsaure Filtrat und das isolierte Sulfat wurden bei bicarbonatalkalischer Reaktion zerlegt und die Base mit Äther erschöpfend ausgezogen. Nach Abdestillieren des Äthers wurden 22,9 g dunkelgelbes Öl erhalten, das beim Abkühlen kristallisierte. Umkristallisiert wurde aus 100 ccm siedendem Methanol, das langsam abgekühlt mit 100 ccm Wasser verdünnt wurde. Die gelb gefärbten Kristalle (Nadeln) wurden abgesaugt und im Vakuumexsikkator über KOH getrocknet. 22,5 g (= 85% d. Th.) vom Schmp. 78 bis 79°.

Zur Analyse wurde noch einmal aus Alkohol-Wasser umkristallisiert. Gelbe Nadeln, Schmp. unverändert.

$C_{15}H_{17}O_4N$ (275,3). Ber. N 5,09. Gef. N 5,09.

Hydrochlorid: Dargestellt in Äther, mit Äther-Salzsäure. Aus Alkohol-Äther umkristallisiert, wurden gelbgrüne Nadeln erhalten, die in Wasser mit hellgelber Farbe gut löslich sind. Zersp. 270°; Violettfärbung ab 230°.

Sulfat: Feine, fast farblose Nadeln vom Schmp. 190 bis 191° u. Zers.

Versuch 3: 4-Dimethylamino-1,3-dihydroxy-naphthoesäureamid-(2) (IV)

a) 2,2 g (III) (= 8 mMol) wurden in einem Rundkolben in 30 ccm flüssigem Ammoniak gelöst (gelbgrüne Lösung) und 3 Stdn. bei — 10° stehengelassen. Dann wurde der Ammoniak im Vak. ohne Erwärmen verjagt und der gelb gefärbte Rückstand im Vakuumexsikkator über Schwefelsäure stehengelassen. Schmp. 75 bis 76° (III), also Ausgangsester.

b) In ein weites Reagensglas wurden 20 ccm flüssiger Ammoniak gefüllt und darin 11 g (III) (= 0,04 Mol) gelöst. Das Reagensglas wurde in einem verschlossenen Stahlautoklaven 24 Stdn. bei 20° stehengelassen. Nach dieser Zeit wurde der Inhalt in einen Rundkolben gebracht und der Ammoniak ohne Erwärmen im Vak. abgezogen. Der kristallisierte, goldgelbe Rückstand wurde in 50 ccm Methanol von 30 bis 40° gelöst, mit 100 ccm Wasser ver-

dünnt und in Eiswasser zur Kristallisation gebracht. Nach zirka 15 Min. wurde das hellgelb ausgefallene (IV) abgesaugt, mit etwas wäßr. Methanol gewaschen und im Vakuumexsikkator getrocknet. 6,5 g (= 66% d. Th.) vom Schmp. 167 bis 170° u. Zers.

Eigenschaften von (IV): Löslich in Salzsäure, Essigsäure und Natronlauge. Gut löslich in warmem Alkohol, etwas in Äther und Benzol, schwer löslich in Wasser. Fe^{3+}-Reaktion (in Alkohol) kurz hellgrün, dann braun.

Zur Analyse wurde *vorsichtig* aus 40° warmem Alkohol umkristallisiert. (Auch aus Benzin möglich.) Hellgelbe Plättchen vom Schmp. 170 bis 171° u. Zers.

$C_{13}H_{14}O_3N_2$ (246,3). Ber. C 63,40, H 5,73, N 11,38.
Gef. C 63,30, H 5,70, N 11,16.

Chlorhydrat: 1 g (IV) (= 4 mMol) wurde vorsichtig unter gelinder Erwärmung in 40 ccm Alkohol gelöst, mit 100 ccm Äther verdünnt und mit Äther-Salzsäure versetzt. Die nach einiger Zeit ausgefallenen Kristalle wurden isoliert und einmal aus Alkohol-Äther umkristallisiert. 1 g (= 87% d. Th.) gelbgrüne, derbe Kristalle vom Schmp. 190 bis 193° u. Zers. pH einer 0,1%igen Lösung: 2,95. Bezüglich der Unbeständigkeit von wäßr. Lösungen des Chlorhydrats oder Phenolats von (IV) vgl. Vers. 4.

Versuch 4: 3-Hydroxy-2-carbonamid-naphthochinon-(1,4) (V)

1 g (IV) · HCl (= 3,5 mMol) wurde in 40 ccm Wasser gelöst, filtriert und bei 20° in einem offenen *Erlenmeyer*-Kolben stehengelassen. Nach 5 Stdn. waren zirka 80% (IV) als Base (Schmp. 170°, Vers. 3) ausgefallen. Der Niederschlag wurde durch kurzes Erhitzen auf 100° wieder in Lösung gebracht. Dabei färbte sich die ursprünglich gelbe Lösung ganz dunkel. Nach 48 Stdn. Stehen bei 20° waren 0,7 g schwarzer Niederschlag ausgefallen. Dieser war ohne Rückstand unter Gelbfärbung in 40 ccm heißem Alkohol löslich. Nach Verdünnung mit 50 ccm Wasser kristallisierte (V), noch etwas dunkel gefärbt, aus. 0,5 g (= 65% d. Th.). Feine Nadeln, die ab 190° in großen Nadeln sublimierten und einen Zersp. von 225 bis 228° zeigten.

Zur Analyse wurde noch einmal aus Alkohol-Wasser umkristallisiert. Es wurden gelbe Nadeln erhalten. Der Zersp. stieg auf 228 bis 230°. Fe^{3+}-Reaktion (in Alkohol) rot. Etwas löslich in Bicarbonat unter Orangefärbung, löslich in verd. Lauge (orange), daraus mit Säure wieder fällbar (gelb).

$C_{11}H_7O_4N$ (217,2). Ber. C 60,82, H 3,25. Gef. C 60,74, H 3,29.

Versuch 5: 1,3-Dihydroxy-naphthoesäure-(2)-amid (VI)

a) Mit wäßrigem Ammoniak: 2 g (I) wurden mit 40 ccm Alkohol und 2 ccm 17%igem Ammoniak (20 mMol) in N_2-Atmosphäre 2 Stdn. am Rückfluß erhitzt und dann nochmals mit 2 ccm Ammoniak 2 Stdn. gekocht. Trotz Durchleiten von N_2 färbte sich die Lösung rot. Nach Verdünnen mit 40 ccm Wasser und Ansäuern mit verd. Schwefelsäure kristallisierte (I) wieder aus. 1,7 g, Schmp. 79 bis 81°.

b) Mit flüssigem Ammoniak im Autoklaven: Ein weitlumiges Reagensglas wurde zuerst mit zirka 10 ccm flüssigem Ammoniak beschickt und 11,6 g (I) (0,05 Mol) portionsweise zugesetzt, um zu starkes Kochen des Ammoniaks zu vermeiden. Noch an der Glaswand haftende Teile wurden mit 5 ccm Ammoniak abgespült. Es entstand eine dunkelbraune Lösung. Das Reagensglas wurde, in einem Stahlautoklaven verschlossen, 18 Stdn. bei Raumtemp. stehengelassen. Nach dem Öffnen wurde ein Großteil des

Ammoniaks abkochen gelassen und der noch flüssige Inhalt in einen Rundkolben gespült. Dabei erfolgte spontane Kristallisation. Das braun gefärbte Kristallisat wurde unter mäßigem Erwärmen in 80 ccm Alkohol gelöst, mit 80 ccm Wasser verdünnt und mit 10%iger Salzsäure schwach angesäuert. Beim Abkühlen fiel (VI) als violettroter Niederschlag aus. Dieser wurde in 100 ccm siedendem Alkohol gelöst, über Kohle filtriert und nach Verdünnung mit 200 ccm Wasser zur Kristallisation gestellt. 8,6 g (= 85% d. Th.) braune Nadeln. Schmp. 175 bis 180° u. Zers. Zur Analyse wurde ein Teil nochmals unter Zusatz von Kohle, dann nur aus Alkohol-Wasser umkristallisiert. Hellgelbe Nadeln vom Zersp. 176 bis 178°. Löslich in Alkohol, schwer löslich in Wasser, Äther, Benzol, CCl_4, $CHCl_3$; löslich in 2 n Lauge, unlöslich in $NaHCO_3$ und Säuren. Mit Fe^{3+} (in Alkohol) tiefgrüne Lösung.

$C_{11}H_9O_3N$ (203,2). Ber. N 6,89. Gef. N 6,97.

Versuch 6: 4-Brom-1,3-dihydroxy-naphthoesäure-(2)-amid (VII)

2 g (VI) (= 10 mMol) wurden in 250 ccm absol. Benzol suspendiert und bei Raumtemp. 1,6 g Br_2 (= 0,02 g-Atom = 0,5 ccm), gelöst in 20 ccm Benzol, innerhalb von 15 Min. dem Tempo der Entfärbung folgend, in Anteilen zugesetzt. Nach der letzten Menge blieb die Bromfarbe etwa 1 Min. bestehen. In dieser Zeit hatte sich schon ein voluminöser, gelber Niederschlag von (VII) gebildet. Nach 2 Stdn. Stehen bei 10° wurde der Niederschlag abfiltriert, mit Benzol und schließlich mit Äther frei von HBr gewaschen und getrocknet. 2,6 g (= 92% d. Th.). Feine, hellgelbe Nadeln. Löslichkeiten: Fast unlöslich in kaltem, etwas in heißem Benzol, schwer löslich in Äther, ganz gut in heißem Alkohol. Zur Analyse wurde einmal aus Alkohol-Wasser umkristallisiert. Schmp.: ab 270° Dunkelfärbung; schmilzt nicht bis 330°.

$C_{11}H_8O_3NBr$ (282,1). Ber. Br 28,33. Gef. Br 28,28.

Versuch 7: 4-Dimethylamino-1,3-dihydroxy-naphthoesäureamid-(2) (IV)

In einem Glasautoklaven wurden 1,13 g (VII) (= 4 mMol) in 30 ccm absol. Benzol suspendiert, während 10 Min. N_2 durch die Suspension geleitet und dann 5,4 ccm benzol. Dimethylaminlösung (10%ig = 0,54 g = = 12 mMol) zugesetzt. Aus der gelb gewordenen Suspension fiel ein braungefärbtes Harz, das bald erstarrte. Es wurde zerkleinert, noch kurz N_2 durchgeleitet und der verschlossene Autoklav 6 Stdn. bei 20° stehengelassen. Die Farbe der Lösung änderte sich von gelb nach grün (mit roter Fluoreszenz). Nach dieser Zeit wurde die Lösung mit Äther-Salzsäure bis zur sauren Reaktion versetzt und vom Niederschlag abfiltriert. Dieser wurde mit 10 ccm Wasser extrahiert und noch 2mal mit je 25 ccm 2%iger Salzsäure ausgewaschen. (Unlöslich waren 0,6 g amorphes rotes Pulver.) Aus der wäßr. Lösung fielen bei mit festem Natriumbicarbonat eingestellter, neutraler Reaktion 0,12 g als gelber Niederschlag, wozu noch 0,1 g durch Extrahieren mit Essigester kamen. 0,22 g = 22% d. Th. vom Schmp. 160 bis 165° u. Zers. Nach Umlösen aus Methanol-Wasser: 169 bis 171° u. Zers. Die Verbindung wär ident mit der aus Vers. 3 erhaltenen.

Versuch 8: 1,3-Diacetoxy-(N-acetyl)-naphthoesäure-(2)-amid (VIII)

1 g (VI) (= 5 mMol) wurde in 5 ccm Essigsäureanhydrid gelöst und mit 0,4 g Pyridin (5 mMol) 3 Stdn. am Wasserbad erhitzt. Der Überschuß an Essiganhydrid wurde im Vak. weitgehend abdestilliert und der braune Rückstand (Öl) mit zirka 5 ccm Wasser verrieben. (VIII) kristallisierte

dabei aus. Das Wasser wurde dekantiert und der Rückstand in 15 ccm Eisessig unter Erwärmen gelöst. Nach dem Abkühlen wurde mit 20 ccm Wasser verdünnt. 1,3 g (= 79% d. Th.) hellbraun gefärbte Kristalle vom Schmp. 162 bis 165°. Zur Analyse wurde noch 2mal aus Eisessig-Wasser umkristallisiert. Hellgelbe, derbe Nadeln; Schmp. 164 bis 165°.

$C_{17}H_{15}O_6N$ (329,3). Ber. CH_3CO 39,23. Gef. CH_3CO 39,41.

Versuch 9: O-Acetylbestimmung nach Kunz[6]

2 Einwaagen von (VIII) (148,4 mg bzw. 135,5 mg) wurden in je 30 ccm Aceton p. a. gelöst und mit 20,16 ccm 0,1 n NaOH bzw. 20,18 ccm 0,1 n NaOH 18 Stdn. bei 20° stehengelassen; ebenso eine Blindprobe von 30 ccm Aceton und 20,18 ccm 0,1 n NaOH. Die Blindprobe hatte keinen Verbrauch an Alkali oder Säure ergeben. In den beiden Lösungen wurde der Gehalt an freiem Alkali durch potentiometrische Titration mit 0,1 n HCl ermittelt. Verbrauch an 0,1 n NaOH: 16,87 ccm bzw. 15,96 ccm.

Äquivalentgewicht: 85 bzw. 88. Mittelwert aus beiden Bestimmungen: 86,5.

Berechnet für (VIII): $2 \times CH_3COO^- + 2$ Äquivalente zur Phenolatbildung $= \frac{\text{Molgew.}}{4} = \frac{329}{4} = 82{,}5$.

In der sauren Lösung (bei pH 3 bis 2) begann eine hellgelbe Substanz auszufallen, die abfiltriert und getrocknet einen Schmp. von 183 bis 184° hatte. Feine Nadeln. Sie war nicht ident mit dem Dioxycarbonamid (Schmp. 176 bis 178° u. Zers.), da der Mischschmp. eine deutliche Depression zeigte (164 bis 168°). Es dürfte somit das N-Acetyl-1,3-dihydroxy-carbonsäure-(2)-amid (IX) vorliegen.

Versuch 10: Oxydativer Abbau von (VII) zur Phthalsäure

0,28 g (VII) (= 1 mMol) wurden in 5 ccm 10%iger Natronlauge gelöst und in der Siedehitze so lange 10%ige $KMnO_4$-Lösung zugetropft, bis die Farbe des Permanganats über 15 Min. beständig blieb (Verbrauch zirka 7 ccm). Das überschüssige Permanganat wurde durch Zugabe von Alkohol zerstört. Nach Ansäuern mit verd. Schwefelsäure wurde in die warme Suspension so lange SO_2 eingeleitet, bis sich der Braunstein gelöst hatte. Die klare, hellgelbe Lösung wurde noch 15 Min. erwärmt, um Alkohol und SO_2 zu entfernen. Nach dem Abkühlen wurde mit Äther erschöpft. Rückstand: 150 mg Phthalsäure (= 90% d. Th.). Identifizierung: Zirka 3 mg wurden mit ebensoviel Resorzin und einem Tropfen konz. Schwefelsäure 3 Min. auf 150 bis 160° erwärmt, abgekühlt und mit Natronlauge alkalisch gemacht. Der Reagensglasinhalt, in 400 ccm Wasser gegossen, zeigte starke Fluoreszenz (Fluorescein).

Der Rest wurde im Kugelrohr bei 150 bis 160°/20 mm destilliert. 80 mg Phthalsäureanhydrid (= 55% d. Th.), Schmp. 128 bis 129°, desgleichen Mischprobe.

Versuch 11: 1,3-Dihydroxy-naphthoesäure-(2)-hydrazid (XI)

2,32 g (I) (= 10 mMol) wurden in 10 ccm Alkohol gelöst, auf dem Wasserbad am Rückfluß erhitzt und während 15 Min. ein kräftiger N_2-Strom durchgeleitet. Dann wurde 1 ccm Hydrazinhydrat (80%ig = 16 mMol) zugesetzt und unter N_2-Einleiten noch weitere 2 Stdn. erhitzt. Nach 30 Min. begann sich bereits das Hydrazid abzuscheiden. Der Niederschlag wurde abgesaugt und nach Waschen mit etwas Alkohol und Äther getrocknet. 1,3 g (= 60% d. Th.) gelbe, feine Nadeln vom Schmp. 276 bis 285° u. Zers.

Die etwas eingeengte Mutterlauge wurde mit 0,5 g Hydrazinhydrat noch 1 Std. erhitzt, wodurch noch 0,7 g derselben Verbindung erhalten werden konnten. Gesamtausbeute: 2,0 g (= 90% d. Th.). Eigenschaften: Fe^{3+} (in Alkohol) violett. Das Hydrazid ist in den gebräuchlichen Lösungsmitteln sehr schwer löslich. Kleinere Menge konnten aus siedendem Eisessig und Verdünnen mit Wasser umkristallisiert werden. Schmp. 286 bis 289° u. Zers. Braunfärbung ab 270°.

Versuch 12: 4-Diäthylamino-1,3-dihydroxy-naphthoesäure-(2)-äthylester (XII)

31,1 g (II) (0,1 Mol) wurden in 1 l absol. Benzol bei 50° gelöst und 10 Min. lang bei 20° durch die gelbe Lösung ein kräftiger N_2-Strom geleitet. Dann wurden 16 g (= 0,22 Mol) Diäthylamin (in 50 ccm Benzol) zugesetzt. Nach 12 Stdn. wurde die rot gefärbte Lösung von Diäthylaminhydrobromid (13 g = 85%) abfiltriert und 5mal mit je 50 ccm 10%iger Schwefelsäure ausgeschüttelt. Die schwefelsauren Anteile wurden mit Äther überschichtet und mit festem Natriumbicarbonat neutralisiert. (Intermediär fiel auch hier ein schwer lösliches Sulfat.) Nach Abdestillieren des Äthers wurde der gelb gefärbte Rückstand aus 50 ccm Methanol und etwas Wasser umkristallisiert. Es wurden 13 g (= 43% d. Th.) (XII) als gelb gefärbte, derbe Kristalle vom Schmp. 64 bis 66° erhalten. Zur Analyse wurde noch einmal aus Alkohol-Wasser umkristallisiert.

$C_{17}H_{21}O_4N$ (303,3). Ber. C 67,30, H 6,98. Gef. C 67,20, H 6,86.

Durch Lösen von (XII) in Äther und Zusatz von Äther-Salzsäure wurde das Hydrochlorid von (XII) als schwach gelb gefärbte, in Wasser mit stark saurer Reaktion lösliche Kristalle vom Schmp. 144 bis 148° erhalten. Die Schmelze erstarrte wieder und zeigt einen zweiten Schmp. von 222 bis 224° u. Zers. Aus der wäßr. Lösung von (XII) · HCl fällt nach einigem Stehen die Base (XII) aus. Fe^{3+}-Reaktion (in Alkohol): grün.

Versuch 13: 4-Diäthylamino-1,3-dihydroxy-naphthoesäure-(2)-hydrazid (XIII)

24,7 g (XII) (= 81,5 mMol) wurden unter Erwärmen in 50 ccm Alkohol gelöst und zur Verdrängung des Luftsauerstoffes während der folgenden Reaktion Stickstoff durchgeleitet. Nach Zusatz von 7,5 g Hydrazinhydrat (80%ig = 0,12 Mol), gelöst in 10 ccm Alkohol, wurde die gelb gefärbte Lösung 3 Stdn. am Wasserbad erhitzt (Rückflußkühler). Der noch während der Reaktion oder nach dem Abkühlen ausgefallene gelbe Niederschlag wurde abfiltriert, mit Alkohol und schließlich mit Äther gewaschen und getrocknet. Es wurden 22 g (= 93% d. Th.) gelbe derbe Kristalle vom Zersp. 161 bis 162° erhalten (XIII). Bei gleichbleibendem Zersp. lassen sich aus 250 ccm Alkohol etwa 6 g umkristallisieren.

$C_{15}H_{19}O_3N_3$ (289,3). Ber. C 62,26, H 6,62. Gef. C 62,26, H 6,65.

Versuch 14: 4-Hydrazino-1,3-dihydroxy-naphthoesäure-(2)-hydrazid (XIV)

15,6 g (II) (= 50 mMol) wurden am siedenden Wasserbad unter N_2-Atmosphäre in 250 ccm Alkohol suspendiert und in einem Guß 15 ccm Hydrazinhydrat (80%ig = 0,24 Mol) zugesetzt. Unter Wärmeentwicklung trat Lösung ein. Die anfangs gelbe Lösung wurde schnell dunkelgrün und nach etwa 15 Min. begann die Abscheidung von (XIV) als gelbe Nadeln. Nach 2 Stdn. wurde abgekühlt und der Niederschlag isoliert. Es wurden 10 g (= 81% d. Th.) gelbgrüne Nadeln vom Zersp. 204 bis 206° erhalten. Aus 15 ccm Alkohol konnten nur etwa 50 mg umkristallisiert werden. Gelbe

Nadeln; Zersp. 205 bis 206°. Fe^{3+}-Reaktion (in Alkohol) braun; gelbgrün löslich in Lauge, etwas schlechter löslich in Mineralsäure.

$C_{11}H_{12}O_3N_4$ (248,2). Ber. N 22,57. Gef. N 22,55.

Versuch 15: 1,3-Diacetoxy-naphthoesäure-(2)-äthylester (XV)

1,16 g (I) (= 5 mMol) wurden in 5 ccm Essiganhydrid in der Hitze gelöst und mit 0,79 g (10 mMol) absol. Pyridin 3 Stdn. am Wasserbad erhitzt. Der hellbraun gefärbte, ölige Eindampfrest wurde nach Entfärbung mit Aktivkohle aus Eisessig-Wasser umkristallisiert. 1,45 g (92% d. Th.) farblose Nadeln vom Schmp. 56 bis 58°, in Übereinstimmung mit den Angaben der Literatur[3].

Versuch 16: 4-Brom-1,3-diacetoxy-naphthoesäure-(2)-äthylester (XVI)

0,62 (II) (2 mMol) wurden in 4 ccm Essigsäureanhydrid gelöst und mit 0,16 ccm absol. Pyridin 3 Stdn. am Wasserbad unter Ausschluß von Feuchtigkeit erhitzt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels kristallisierte das Diacetat in farblosen Nadeln aus. Diese wurden zuerst mit etwas Äther gewaschen, dann mit 5 ccm Wasser digeriert und getrocknet. 0,75 g (= 95% d. Th.) vom Schmp. 96 bis 97°.

Nach Umlösen aus 4 ccm Eisessig und Zugabe von Wasser bis zur beginnenden Trübung in der Hitze wurden 0,7 g vom unveränderten Schmp. 96 bis 97° erhalten.

$C_{17}H_{15}O_6Br$ (395,2). Ber. Br 20,22. Gef. Br 20,23.

Versuch 17: 1,3-Dimethoxy-naphthoesäure-(2)-äthylester (XVII)

4,6 g (I) (= 20 mMol) wurden in 100 ccm Äther gelöst und portionsweise mit äther. Diazomethanlösung versetzt. N_2-Entwicklung trat erst nach Zugabe von 1 ccm wäßr. Methanol ein. Nach 12 Stdn. Stehen resultierte ein Öl mit noch positiver Fe^{3+}-Reaktion. Nach neuerlicher 12stünd. Reaktion mit äther. CH_2N_2-Lösung wurde das noch immer phenolhaltige Reaktionsprodukt in Äther aufgenommen und mit 2 n NaOH durchgeschüttelt. Der orange gefärbte Rückstand der nicht phenolischen Anteile kristallisierte gut. (Aus der Wasserphase fiel nach Ansäuern nur wenig gelbes Öl.) 4,5 g (= 86,5% d. Th.). Da durch Umkristallisieren aus Alkohol-Wasser oder Benzin (XVII) nicht gereinigt werden konnte, wurden 3,3 g im Kugelrohr destilliert. $Sdp._{0,2}$ 140 bis 145°. Das hellgelbe Öl kristallisierte und konnte nun aus Alkohol-Wasser umkristallisiert werden. Es wurden farblose Nadeln vom Schmp. 49 bis 50° erhalten.

$C_{15}H_{16}O_4$ (260,3). Summe von $—OCH_3$ + $—OC_2H_5$ als $—OCH_3$ berechnet.
Ber. 35,80. Gef. 36,12.

Versuch 18: 1,3-Dimethoxynaphthoesäure-(2) (XVIII)

1,7 g (XVII) (= 6,5 mMol) wurden in 15 ccm Alkohol gelöst und mit 1 g KOH, in 1 ccm Wasser gelöst, 3 Stdn. am Wasserbad am Rückfluß erhitzt. Der Vakuumeindampfrest wurde in Wasser gelöst und mit verd. Schwefelsäure (1 : 4) angesäuert. Als in üblicher Weise isolierte Carbonsäurefraktion fielen 1,4 g Öl (= 93% d. Th.) an, das zur Kristallisation gebracht werden konnte. Beim Umkristallisieren aus Alkohol-Wasser leicht öliger Ausfall. 1,3 g, Schmp. 122 bis 123°. Aus Petroläther Schmp. 128°.

Über ein neues Lupinen-Alkaloid mit vierzehn Kohlenstoffatomen*

Von

M. Wiewiorowski[1], F. Galinovsky und **M. D. Bratek[1]**

Aus dem II. Chemischen Institut der Universität Wien

(Eingegangen am 24. Juni 1957)

Sowohl in *Lupinus angustifolus* wie in *Lupinus perennis* wurde aus der Lupaninfraktion ein neues, kristallisiertes Alkaloid (Angustifolin) gewonnen und rein dargestellt. Die Base hat die Formel $C_{14}H_{22}ON_2$ und besitzt einen Schmp. von 80°. Sie ist optisch aktiv, der Sauerstoff liegt in Form einer Lactamgruppe mit ringtertiärem Stickstoff vor; das zweite Stickstoffatom ist nach dem IR-Spektrum ebenfalls tertiär, enthält aber keine Methylimidgruppe. Das Alkaloid besitzt eine Doppelbindung und läßt sich katalytisch zu einem Dihydroprodukt vom Schmp. 83° hydrieren. Bei der Perhydrierung mit PtO_2 wird auch die Lactamgruppe reduziert und die sauerstofffreie Verbindung $C_{14}H_{26}N_2$ (Schmp. des Pikrats: 207°) erhalten. Das Angustifolin leitet sich nach den bisherigen Ergebnissen von einem neuen, bisher unter den Lupinen-Alkaloiden noch nicht aufgefundenen Konstitutionstyp ab.

Die papierchromatographische Untersuchung der Alkaloide von *Lupinus angustifolius* und *Lupinus perennis* (*L. polyphyllus* L.) zeigte das Vorhandensein eines Alkaloids an, dessen R_f-Werte in verschiedenen Lösungsmittelsystemen mit keinem der schon bekannten Lupinen-Alkaloide übereinstimmten[2, 3]. Es gelang nun, dieses Alkaloid auch präparativ abzutrennen und rein und kristallisiert zu erhalten. Die Base,

* Herrn Prof. Dr. *F. Wessely* zum 60. Geburtstag gewidmet.

[1] Derzeitige Adresse: Inst. f. Pflanzenzüchtung der Poln. Akad. d. Wissenschaften, Posen, Polen.

[2] *M. Wiewiorowski* und *M. D. Bratek*, Bull. acad. polon. sci. Kl. II, **4**, 3 (1956).

[3] *M. Wiewiorowski* und *M. D. Bratek*, Acta Soc. Botan. Polon. **26**, 129 (1957).

für die wir den Namen Angustifolin vorschlagen, konnte aus dem bei der Extraktion des Lupinensamens in üblicher Weise (siehe exper. Teil) erhaltenen Alkaloidgemisch durch zwei verschiedene Verfahren von Lupanin und Hydroxylupanin abgetrennt werden.

1. Das Rohalkaloidgemisch wurde durch Destillation bei 0,02 Torr in zwei Fraktionen zerlegt. Die bis 165° übergehende Fraktion enthält das Lupanin und Angustifolin, der bei höherer Temperatur übergehende Anteil hauptsächlich das Hydroxylupanin. Das Lupanin kann nun in methanol. Lösung als Perchlorat zum größten Teil abgetrennt werden, während das Angustifolin in der Mutterlauge bleibt, aus der es dann durch Extraktion der alkalischen Lösung mit Äther und durch Umlösen aus Petroläther kristallisiert gewonnen werden kann. Das in der Mutterlauge befindliche Basengemisch wird noch über Aluminiumoxyd chromatographiert, wodurch man weitere Mengen an kristallisiertem Angustifolin erhält.

2. Das Rohalkaloidgemisch wird mit Kalilauge versetzt und nach dem Verfahren von *Graf*[4] mit Kieselgur verrieben. Die so erhaltene Masse wird in ein Chromatographierrohr gebracht und zuerst mit Petroläther, dann mit Chloroform extrahiert. Im Petroläther befindet sich hauptsächlich das Lupanin, im Chloroform das Angustifolin und Hydroxylupanin, von welchem sich das erstere durch Hochvak.-Destillation abtrennen läßt. Durch Umlösen aus Petroläther kann es dann wie oben kristallisiert erhalten werden.

Die aus verschiedenen Samensorten von *L. angustifolius* und *L. perennis* erhaltenen Mengen an Angustifolin sind ziemlich wechselnd. Die Rohausbeute an dem neuen Alkaloid betrug im besten Fall 5% des Gesamtalkaloidgemisches.

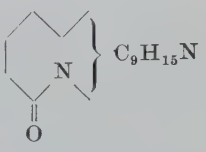
Durch nochmaliges Umlösen des Alkaloids aus Petroläther erhält man das Angustifolin rein von konst. Schmp. 79 bis 80°. Das Alkaloid ist in Wasser und den üblichen organischen Lösungsmitteln mit Ausnahme von Petroläther gut löslich. Aus der Analyse der reinen Base und ihrer Salze (Chlorhydrat und Pikrat) ergibt sich eindeutig die Molekularformel $C_{14}H_{22}ON_2$. Die Base besitzt also zwei Stickstoffatome wie die Lupinen-Alkaloide vom Sparteintyp, enthält aber interessanterweise ein Kohlenstoffatom weniger als diese. Das Alkaloid ist optisch aktiv, es zeigt in Chloroform und Alkohol eine schwache Linksdrehung. Es ist ungesättigt und entfärbt sofort schwefelsaure $KMnO_4$-Lösung, trotzdem ist es an der Luft beständiger als viele gesättigte Lupinen-Alkaloide, z. B. Spartein und Lupanin. Das Sauerstoffatom liegt, wie aus dem IR-Spektrum und den Eigenschaften der Base hervorgeht, in einer lactamartig gebundenen CO-Gruppe vor. Das Angustifolin ist dementsprechend

[4] *E. Graf*, Dtsch. Apoth.-Ztg. **91**, 797 (1952).

einsäurig und gibt ein Monochlorhydrat und ein Monopikrat. Bei der vorsichtigen katalytischen Hydrierung wird leicht die einer Doppelbindung entsprechende Menge Wasserstoff aufgenommen und man erhält das kristallisierte Dihydroprodukt vom Schmp. 82 bis 83°. Diese Base ist ebenfalls einsäurig, aber rechtsdrehend. Bei der katalytischen Hydrierung mit PtO_2 nach *Adams* unter Bedingungen, wie sie schon früher erfolgreich zur Reduktion von Lactamen verwendet wurden[5], wird auch die CO-Gruppe glatt zu CH_2 reduziert und man erhält die sauerstofffreie Base $C_{14}H_{26}N_2$, die flüssig ist und ein Dipikrat vom Zersp. 207° und ein Chloroplatinat vom Zersp. 208 bis 210° gibt.

Über die Konstitution des Angustifolins kann noch wenig gesagt werden. Das IR-Spektrum zeigt die Anwesenheit der CO—N<-Gruppe (1634 K) und der Doppelbindung (1624 K), eine NH-Bande ist nicht vorhanden. Eine Methylimidbestimmung verlief negativ. Das UV-Spektrum besitzt keine Absorptionsbande über 220 mμ, was für eine isolierte Lage der Doppelbindung spricht. Gemäß der Molekularformel des Alkaloids und seiner Hydrierungsprodukte ist anzunehmen, daß in ihnen ein tricyclisches Ringsystem vorliegt.

Schließlich wurden noch unter vergleichbaren Bedingungen Angustifolin, die Dihydro- und die Dihydrodesoxyverbindung mit Chromsäure erschöpfend oxydiert und die erhaltenen Aminosäuren papierchromatographisch getrennt und bestimmt, eine Methode, die früher bei der Konstitutionsermittlung des Hydroxylupanins gute Dienste geleistet hatte[6]. Das vorläufig wichtigste Ergebnis dieser Versuche, über die später noch genauer berichtet werden soll, ist, daß bei der Oxydation der sauerstofffreien Verbindung $C_{14}H_{26}N_2$ γ-Aminobuttersäure entsteht, während beim Angustifolin und seinem Dihydroprodukt diese Aminosäure nicht auftritt. Das läßt darauf schließen, daß die γ-Aminobuttersäure aus dem Ring gebildet wird, der ursprünglich als Lactamring vorlag. Dieses Resultat erlaubt nach den bisherigen Erfahrungen bei der CrO_3-Oxydation der Lupinen-Alkaloide[6] die Aufstellung der nebenstehenden Teilformel für das Angustifolin.



Vor einiger Zeit haben *Rink* und *Schäfer*[7] bei der Untersuchung der Alkaloide von *L. perennis* gefunden, daß die Mutterlauge des d-Lupanins einen basischen Anteil enthält, der ungesättigt ist. Eine kristallisierte Base konnte nicht erhalten werden. Aus weiteren Versuchen mit dem Basengemisch aus der Mutterlauge des Lupanins wurde geschlossen, daß

[5] *F. Galinovsky* und *E. Stern*, Ber. dtsch. chem. Ges. **77**, 132 (1944).

[6] *F. Galinovsky*, *M. Pöhm* und *K. Riedl*, Mh. Chem. **81**, 77 (1950). — Siehe auch *P. Karrer* und *A. Widmer*, Helv. Chim. Acta **9**, 886 (1926).

[7] *M. Rink* und *H. Schäfer*, Arch. Pharmaz. **287**, 1 (1953).

es sich bei der ungesättigten Verbindung um ein Dehydro-α-isolupanin handelt. Nach der Abtrennung des Angustifolins aus der Lupaninfraktion von *L. perennis* haben wir das Basengemisch weiter untersucht und noch ein anderes ungesättigtes Alkaloid rein erhalten[8], das auch kein Dehydro-α-isolupanin vorstellt. Über diese Untersuchung wird später noch berichtet werden.

Experimenteller Teil

Extraktion der Alkaloide

Der feingemahlene Samen von *L. angustifolius* wurde mit Methanol erschöpfend extrahiert, die stark gefärbte Lösung bis zur zähen Konsistenz auf dem Wasserbad eingeengt und der Rückstand im Vak. völlig vom Lösungsmittel befreit. Er wurde dann mit der doppelten Menge heißen Wassers versetzt, einige Min. auf dem Wasserbad stehen gelassen und im Scheidetrichter mit Eisessig ($^1/_{10}$ der Wassermenge) angesäuert, kräftig geschüttelt und einige Stdn. stehen gelassen. Nun wurde die wäßr. Schicht vom oben schwimmenden Fett sorgfältig abgetrennt und 2mal mit Petroläther ausgeschüttelt. Die fettfreie essigsaure Lösung wurde auf dem Wasserbad etwas eingeengt, mit 20%iger Kalilauge stark alkalisch gemacht und mit Chloroform erschöpfend extrahiert. Die Chloroformlösung hinterließ nach dem Abdampfen des Lösungsmittels ein Alkaloidgemisch, aus dem das Angustifolin nach 2 verschiedenen Verfahren abgetrennt werden konnte.

Isolierung des Angustifolins

1. Das Rohalkaloidgemisch wurde durch Destillation im Kugelrohr bei 0,02 Torr in 2 Fraktionen zerlegt: Die 1. wurde bis 165° (Luftbadtemp.), die 2. von 165 bis 200° aufgefangen. Die 1. Fraktion wurde in der doppelten Menge Methanol gelöst, tropfenweise mit 70%iger Perchlorsäure bis zur neutralen Reaktion versetzt und das Lupaninperchlorat auskristallisieren gelassen. Die Mutterlauge wurde im Vak. auf das Ausgangsvolumen eingeengt und etwas Äther zugesetzt, wodurch weitere Mengen von Lupaninperchlorat erhalten wurden. Die Mutterlauge dieser 2. Fällung wurde nun nach der Entfernung des Lösungsmittels im Vak. stark alkalisch gemacht und erschöpfend mit Äther extrahiert. Das Basengemisch wurde wieder im Vak. von 0,02 Torr destilliert und das bei 130 bis 160° übergehende Destillat in heißem Petroläther gelöst. Aus dieser Lösung, die nach der papierchromatographischen Untersuchung außer Angustifolin noch mindestens 2 andere Alkaloide enthält, kristallisiert (am besten nach Animpfen) schon der größte Teil des Angustifolins in Form prächtiger Prismen aus. Nach dem Abfiltrieren der Base wurde die in der Mutterlauge befindliche Substanz auf einer Aluminiumoxydsäule (stand. nach *Brockmann*) chromatographiert. (Die Säule enthielt das 25fache der Basenmenge an Al_2O_3, Durchmesser : Länge der Säule = 1 : 10). Zur Entwicklung und Elution wurden folgende Lösungsmittel verwendet: Petroläther, Petroläther-Äther 1 : 1, Äther, Chloroform und Methanol. Alle Eluate wurden konzentriert und papierchromatographisch untersucht. Das Lösungsmittel wurde dann gewechselt, wenn 1 Tropfen des Eluats keinen deutlichen Fleck mit *Dragendorff*-Reagens gab. Das Angustifolin befand sich hauptsächlich in den letzten zwei Fraktionen; nach Abdampfen des Chloroforms und Methanols konnten durch Umlösen des Rück-

[8] Versuche mit *P. Meindl.*

standes aus Petroläther weitere Mengen an kristallisierter Base erhalten werden.

2. Das Rohalkaloidgemisch aus *L. angustifolius* wurde in einer Reibschale mit der gleichen Menge 10%iger wäßr. Kalilauge und der doppelten Menge Kieselgur sorgfältig verrieben. Es muß betont werden, daß das Mengenverhältnis zwischen Kieselgur, Kalilauge und Alkaloidgemisch von ausschlaggebender Bedeutung für die Trennung der Alkaloide ist. Die trocken erscheinende Masse wurde nun in ein passendes Chromatographierrohr gebracht und erschöpfend zuerst mit Petroläther und dann mit Chloroform eluiert. Das Angustifolin war mit dem Hydroxylupanin zum größten Teil in der Chloroformlösung zu finden. Durch Destillation bei 0,02 Torr im Kugelrohr wurden die beiden Alkaloide getrennt, wobei Angustifolin wieder in der tiefer, bis 165° übergehenden Fraktion vorlag. Es wurde dann wie oben in heißem Petroläther gelöst und auskristallisieren gelassen. In dem Petrolätherluat der Kieselgurmasse befand sich hauptsächlich das Lupanin, doch konnten aus der Mutterlauge seines Perchlorats, wie im 1. Verfahren beschrieben, noch geringe Mengen an kristallisiertem Angustifolin erhalten werden.

Nach nochmaligem Umlösen des Angustifolins aus Petroläther lag der Schmp. bei 79 bis 80° und veränderte sich nicht mehr bei weiterem Umlösen. Zur Analyse wurde die Verbindung 1 Std. bei 50 bis 60° im Hochvak. erhitzt.

$C_{14}H_{22}ON_2$. Ber. C 71,75, H 9,46, N 11,96.
Gef. C 71,73, 71,67, H 9,41, 9,36, N 11,80, 11,89.

Drehung: In Chloroform: $[\alpha]_D^{20} = -1{,}66°$ ($\alpha_D = -0{,}16°$, $c = 9{,}64$, 1-dm-Rohr); in Alkohol: $[\alpha]_D^{20} = -7{,}5°$ ($\alpha_D = -0{,}75$, $c = 10{,}0$, 1-dm-Rohr).

Hydrochlorid: Die äthanol. Lösung der Base wurde mit konz. Salzsäure vorsichtig bis zur sauren Reaktion versetzt (Methylorange), mit Äther bis zur Trübung verdünnt und auskristallisieren gelassen. Der Schmp. der in schönen Nadeln auskristallisierenden Verbindung lag nach weiterem Umlösen aus Aceton bei 134 bis 135° (u. Zers.). Zur Analyse wurde im Vak.-Exsikkator getrocknet.

$C_{14}H_{22}ON_2 \cdot HCl \cdot H_2O$. Ber. C 58,22, H 8,73, N 9,70.
Gef. C 58,15, H 8,74, N 10,02.

Pikrat: Es wurde in äther. Lösung mit überschüssiger äther. Pikrinsäurelösung gefällt und aus Alkohol umgelöst. Schmp. 186°.

$C_{14}H_{22}ON_2 \cdot C_6H_3O_7N_3$. Ber. C 51,83, H 5,44, N 15,11.
Gef. C 52,24, H 5,59, N 14,80.

Katalytische Hydrierung des Angustifolins

1. Dihydroangustifolin: 0,2 g Angustifolin wurden in 8 ml Eisessig mit Pt (aus 30 mg PtO_2 nach *Adams*) als Katalysator hydriert. In $1^1/_2$ Stdn. wurden bei 22° und 750 Torr 22 ml H_2 aufgenommen (ber. für die Absättigung einer Doppelbindung: 21 ml H_2). Nach Abfiltrieren des Katalysators wurde im Vak. eingeengt, dann alkalisch gemacht und mit Äther extrahiert. Der Ätherrückstand wurde im Vak. von 0,02 Torr bei 130 bis 140° (Luftbad)

destilliert. Beim Umlösen aus Petroläther wurden schöne Nadeln vom Schmp. 82 bis 83° erhalten.

$C_{14}H_{24}ON_2$. Ber. C 71,14, H 10,24, N 11,85.
Gef. C 70,98, H 10,02, N 11,81.

Drehung: In Äthanol: $[\alpha]_D^{20} = +36{,}84°$ ($\alpha_D = +1{,}40$, $c = 3{,}80$, 1-dm-Rohr).

2. Dihydrodesoxyangustifolin: 0,2 g Angustifolin wurden in 8 ml 1 n HCl mit Pt aus 200 mg PtO_2 hydriert. In 30 Stdn. wurden bei 22° und 750 Torr 68 ml H_2 aufgenommen (ber. für einen Verbrauch von 3 H_2: 63 ml). Die vom Katalysator abfiltrierte Lösung wurde alkalisch gemacht und mit Äther extrahiert. Der Ätherrückstand ging bei 0,02 Torr bei 80 bis 90° Luftbadtemp. als farblose, bewegliche Flüssigkeit über.

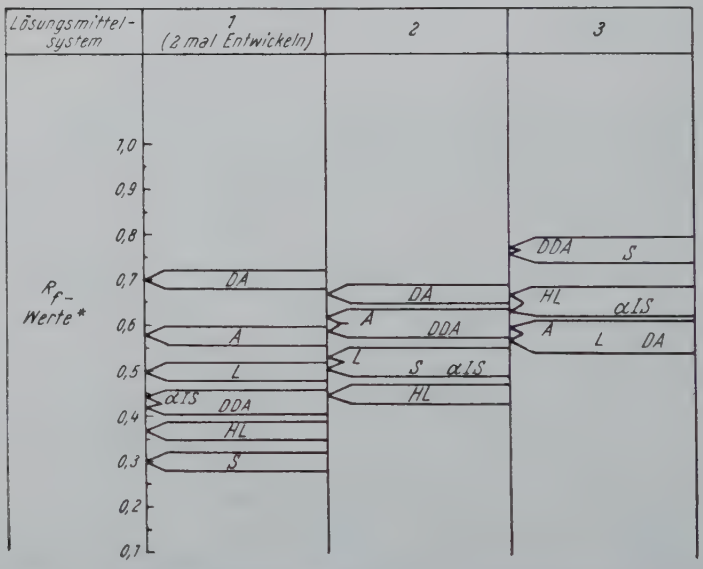
Dipikrat: In Äther dargestellt und aus Alkohol umgelöst. Schmp. 207° (u. Zers.).

$C_{14}H_{26}N_2 \cdot 2\,C_6H_3O_7N_3$. Ber. C 45,88, H 4,74, N 16,47.
Gef. C 45,90, H 4,84, N 16,47.

Chloroplatinat: Die Base wurde in verd. HCl gelöst und tropfenweise mit 10%iger H_2PtCl_6 im Überschuß versetzt. Kleine gelbe Nadeln, deren Zersp. nach dem Umlösen aus Alkohol bei 208 bis 210° lag.

$C_{14}H_{26}N_2 \cdot H_2PtCl_6$. Ber. Pt 30,87, N 4,43. Gef. Pt 30,90, N 4,49.

Tabelle 1



A: Angustifolin; DA: Dihydroangustifolin; DDA: Dihydrodesoxyangustifolin; L: Lupanin; HL: Hydroxylupanin; S: Spartein; α IS: α-Isospartein

* Es wurde Schleicher & Schüll-Papier 2043 b verwendet.

Zur papierchromatographischen Untersuchung des Angustifolins, seiner Derivate und anderer Lupinen-Alkaloide

Zur papierchromatographischen Abtrennung des Angustifolins von den anderen Lupinen-Alkaloiden wurde besonders die Ringtechnik nach *Rutter*[9], modifiziert nach *Saifer* und *Oreskes*[10], verwendet. Es wurde mit Rundfiltern von 11 cm Durchmesser gearbeitet, das Lösungsmittel wurde über eine aus dem Filter parallel zur Faserrichtung ausgeschnittene Zunge befördert und die zu untersuchende Lösung mit einer kalibrierten Platinöse (Vol. zirka 1 μl) auf den Startpunkt gebracht, wobei auf ein Chromatogramm höchstens sieben verschiedene Lösungen aufgetragen wurden[3]. Nach dem Entwickeln des Chromatogramms wurden die Alkaloide durch Eintauchen des Filters in ein nach *Munier* und *Macheboeuf*[11] modifiziertes *Dragendorff*-Reagens sichtbar gemacht oder mit dem Phosphormolybdän-Reagens nach *List*[12] angefärbt. Nach *M. Wiewiorowski* und *M. D. Bratek*[13] wurden drei Lösungsmittelsysteme verwendet, die sich bei der Trennung der interessierenden Lupinen-Alkaloide gut ergänzten. 1. Wassergesättigtes n-Butanol; 2. n-Butanol, konz. Salzsäure und Wasser (50 : 7,5 : 13,5); 3. gesättigte Ammonsulfatlösung und Äthanol (25 : 0,3). Aus der Tabelle 1 sind die Trenneigenschaften dieser Lösungsmittelsysteme in bezug auf das Angustifolin und seine Hydrierungsprodukte sowie auf vier weitere Lupinen-Alkaloide zu ersehen. Die Identifizierung der einzelnen Basen erfolgte aber meist nicht mittels der R_f-Werte, sondern durch direkten Vergleich, was bei der angewandten Technik besonders vorteilhaft ist.

Wir danken Herrn Univ.-Doz. *G. Kainz* bestens für die Durchführung der Mikroanalysen und Herrn Ing. Dr. *J. Derkosch* für die Aufnahme der IR- und UV-Spektren.

[9] *L. Rutter*, Nature **161**, 435 (1948).
[10] *A. Saifer* und *I. Oreskes*, Analyt. Chemistry **25**, 1539 (1953).
[11] *R. Munier* und *M. Macheboeuf*, Bull. soc. chim. biol. **31**, 1144 (1949); **32**, 192 (1950); **33**, 846 (1951).
[12] *P. H. List*, Naturwiss. **41**, 454 (1954).
[13] Im Druck.

Zu den Spektren aromatischer Azine. I
Berechnung der Energieterme des Benzalazins mit Hilfe der LCAO-MO-Methode*

Von

O. Polansky

Aus dem II. Chemischen Institut der Universität Wien

Mit 4 Abbildungen

(Eingegangen am 20. Mai 1957)

Mit Hilfe der einfachen LCAO-MO-Methode werden die Energieterme der π-Elektronen des Benzalazins, seiner Ammoniumionen und die von 12 weiteren Strukturen, die durch Verdrehung bestimmter Teile des Moleküls als isolierte Systeme auftreten können, berechnet. Die Diskussion der Lage der Energieterme im Termschema des Benzalazins und seiner Ionen an Hand der Säkulardeterminanten und der aus ihnen abgeleiteten Größen führt zu einer Eingrenzung der einzelnen Energieterme und der Anregungsenergien.

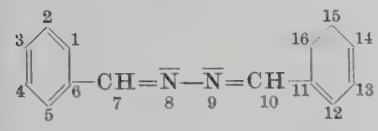
Für die Deutung der Spektren des Benzalazins (I) und seiner Derivate[1] war die Kenntnis der Energieterme des Benzalazins wünschenswert. Da die Spektren in Alkohol bzw. in konz. Schwefelsäure als Lösungsmittel vermessen wurden, waren neben dem Benzalazin (I) selbst auch sein Mono- bzw. Di-ammonium-ion (II bzw. IV) zu berücksichtigen. Das Mono-ammonium-ion konnte unter Umständen mit einer H-Brücke zwischen den beiden N-Atomen vorliegen (III). Durch Verdrehungen und vollständige Entkopplung bestimmter Teile dieser Moleküle bzw. Ionen konnten isolierte Systeme der Strukturen V bis XVI entstehen, die ebenfalls in den Kreis der Betrachtung zu ziehen waren.

Die Energieterme der π-Elektronen dieser Strukturen wurden mit Hilfe der einfachen LCAO-MO-Methode (deren Prinzip in einer früheren

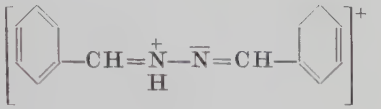
* Meinem verehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. *F. Wessely*, zum 60. Geburtstag in Dankbarkeit gewidmet.

[1] Siehe die folgenden Mitteilungen II und III.

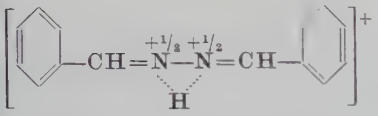
Formelübersicht



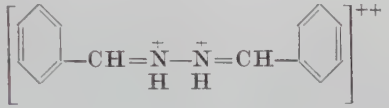
I



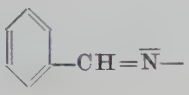
II



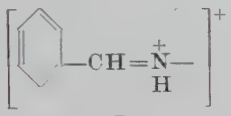
III



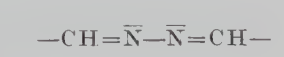
IV



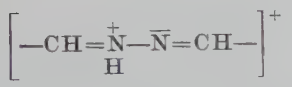
V



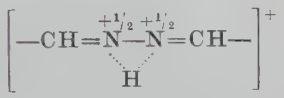
VI



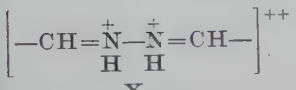
VII



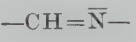
VIII



IX

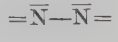


X

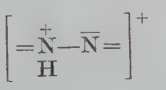


XI

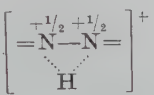
XII



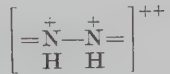
XIII



XIV



XV



XVI

Arbeit[2] kurz referiert worden war) berechnet. Zur Berechnung wurden außer den dort angegebenen üblichen vereinfachenden Näherungen[3] folgende weitere Annahmen getroffen:

1. Die der Berechnung zugrunde gelegten Strukturen sind *eben*.

2. Das *Coulomb*-Integral α_N und das Resonanzintegral $\beta_{C=N}$ des N-Atoms bzw. der C=N-Bindung besitzen die von *M. J. S. Dewar*[4] angegebenen Werte:

$$\alpha_N = \alpha + 0{,}5\,\beta, \tag{1}$$

$$\beta_{C=N} = \beta, \tag{2}$$

worin α und β das *Coulomb*- bzw. das Resonanzintegral des C im Benzol bedeuten.

---

[2] *O. Polansky*, Mh. Chem. **88**, 91 (1957).

[3] Ziffer 1 bis 5 auf S. 95 der letztzitierten Arbeit[2].

[4] J. Chem. Soc. London **1950**, 2329.

3. Für das N^{+1} in den Ammoniumionen II und IV sowie den Strukturen VI, VIII, X, XII, XIV und XVI bzw. für das $N^{+1/2}$ in III, IX und XV werden diese Integrale auf dem von *C. Sandorffy*[5] angegebenen Wege abgeschätzt zu:

$$\alpha_{N^{+1}} = \alpha + 0{,}75\,\beta, \tag{3}$$

$$\alpha_{N^{+}} = \alpha + 0{,}66\,\beta, \tag{4}$$

$$\beta_{C=N^{+1}} = \beta_{C=N^{+}} = \beta. \tag{5}$$

4. Das Resonanzintegral der N—N-Bindung sei von der Ladung der N-Atome unbeeinflußt und gleich β:

$$\beta_{\bar{N}-\bar{N}} = \beta_{N^{+}-\bar{N}} = \beta_{N^{+}-N^{+}} = \beta_{N^{+1/2}-N^{+1/2}} = \beta. \tag{6}$$

5. Die Atome des C—N-Gerüstes der Strukturen I bis XVI seien in der für I in der Formelübersicht angegebenen Weise numeriert.

1. Energieterme des Benzalazins (I) und seiner Ammoniumionen II, III und IV

Das Grundgerüst dieser 4 Strukturen wird von 14 C- und 2 N-Atomen gebildet, die je 1 π-Elektron zu dem Gesamt-π-Elektronensystem beisteuern. Die einsamen Elektronenpaare des N bleiben unberücksichtigt. Die Wellenfunktion des Molekülorbitals (MO) lautet daher:

$$\Phi_k = \sum_{1}^{16} c_{ik}\,\varphi_i, \tag{8}$$

worin φ_i die normalisierten Atomorbitale (AO) der π-Elektronen der Atome 1 bis 16 und c_{ik} deren Koeffizienten in der Linearkombination (8) bedeuten. Die letzteren werden so gewählt, daß

$$\sum_k c_{ik}^2 = 1 \tag{9}$$

ist und durch

$$\partial E/\partial c_i = 0 \tag{10}$$

die Energie E des MO ein Minimum wird.

Da die Strukturen I, III und IV symmetrisch gebaut sind, so daß das i-te Atom dem $(17\text{-}i)$-tem Atom vollständig entspricht, ist der Beitrag, den einander entsprechende AO zu einem bestimmten MO leisten, dem Betrage nach gleich:

$$c_{ik}\,\varphi_i = \pm\,(c_{(17-i)\,k}\,\varphi_{(17-i)}). \tag{11}$$

Da die AO einander entsprechen, also

$$\varphi_i = \varphi_{17-i}, \tag{12}$$

folgt daraus

$$c_{ik} = \pm\, c_{(17-i)\,k}. \tag{13}$$

[5] Bull. soc. chim. France [5] **16**, 615 (1949).

In Gl. (8) lassen sich daher die Beiträge des i-ten und des (17-i)-ten AO zusammenfassen zu

$$\begin{aligned} c_{ik}\,{}_s\Phi_i &= c_{ik}\,(\varphi_i + \varphi_{17-i}) \\ c_{ik}\,{}_a\Phi_i &= c_{ik}\,(\varphi_i - \varphi_{17-i}), \end{aligned} \quad \text{bzw.} \tag{14}$$

wodurch sich Gl. (8) für die Strukturen I, III und IV vereinfacht zu

$${}_*\Phi_k = \sum_1^8 c_{ik}\,{}_*\Phi_i. \tag{15}$$

Man erhält dadurch zwei MO-Wellenfunktionen ${}_s\Phi_k$ und ${}_a\Phi_k$, von denen die erstere dem symmetrischen, die letztere dem asymmetrischen π-Elektronenzustand in den Strukturen I, III und IV entspricht. Die zu erwartenden 16spaltige Säkulardeterminanten lassen sich für diese Strukturen daher in das Produkt zweier 8spaltiger Determinanten aufspalten:

$$D = D_s \cdot D_a = \begin{vmatrix} x & 1 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 1 & x & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & x & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & x & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & x & 1 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 0 & 0 & 1 & x & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & x & 1 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & {}_sx_8 \end{vmatrix} \cdot \begin{vmatrix} x & 1 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 1 & x & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & x & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & x & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & x & 1 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 0 & 0 & 1 & x & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & x & 1 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & {}_ax_8 \end{vmatrix} = 0 =$$

$$= [(x^2 - 1)\,(x^6 + A\,x^5 + B\,x^4 + C\,x^3 + D\,x^2 + E\,x + F)] \cdot$$
$$\cdot [(x^2 - 1)\,(x^6 + A\,x^5 + B\,x^4 + C\,x^3 + D\,x^2 + E\,x + F)]. \tag{16}$$

In Gl. (16) bedeuten x bzw. ${}_*x_8$:

$$x = (\alpha - E)/\beta, \tag{17}$$

$${}_*x_8 = x + {}_*\omega_8. \tag{18}$$

${}_*x_8$ wird aus ${}_*x_8 = (1/2\,\beta)\ ({}_*\mathrm{H}_{88} - 2\,E)$ gebildet. Darin ist ${}_*\mathrm{H}_{88} = \int {}_*\Phi_8\,\mathbf{H}\,{}_*\Phi_8\,d\tau = \int (\varphi_8 \pm \varphi_9)\,\mathbf{H}\,(\varphi_8 \pm \varphi_9)\,d\tau = 2\,\alpha_8 \pm 2\,\beta_{89}$, wobei sich das „+"-Zeichen auf die symmetrische und das „−"-Zeichen auf die asymmetrische π-Elektronenanordnung bezieht. Für ${}_*x_8$ folgt daher ${}_*x_8 = (1/\beta)\,[(\alpha_8 - E) \pm \beta]$. Die Gl. (1), (3) und (4) geben die Werte für α_8 bei verschiedenem Ladungszustand des N-Atoms an; sie können allgemein zusammengefaßt werden zu $\alpha_8 = \alpha + \delta_8\,\beta$. Da nach Gl. (6) $\beta_{89} = \beta_{N-N} = \beta$ ist, folgt für ${}_*x_8 = (\alpha - E)/\beta + \delta_8 \pm 1 = x + (\delta_8 \pm 1)$. Der Ausdruck $(\delta_8 \pm 1)$ ist in Gl. (18) mit ${}_*\omega_8$ abgekürzt.

${}_*\omega_8$ und die Koeffizienten A, B, C ... der Gl. (16) sind in Tabelle 1 für die Strukturen I, III und IV angegeben. Die Wurzeln x_k der Gl. (16) sind in Tabelle 2 zusammengefaßt. Aus ihnen ergeben sich in Umkehrung von Gl. (17) die Energieterme der MO zu

$$E_k = \alpha - x_k \cdot \beta. \tag{19}$$

Die so berechneten Energieterme sind in Abb. 1 dargestellt.

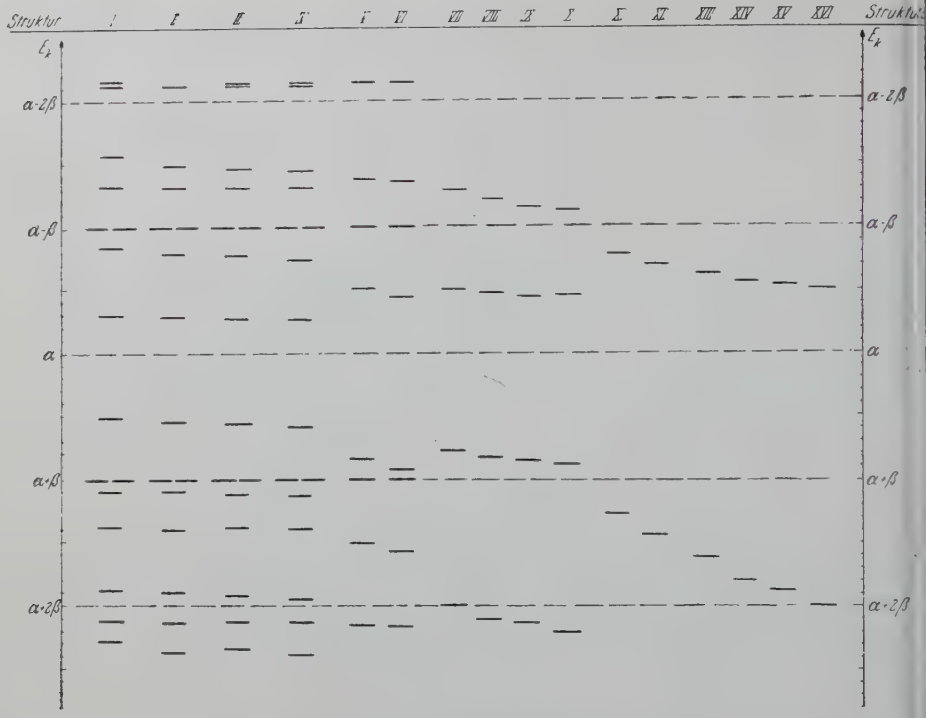


Abb. 1. Energieterme der π-Elektronen in Einheiten von α und β
M = Maßstab für Energiedifferenzen in [cm^{-1}]

Tabelle 1

Struktur	I		III		IV	
	s	a	s	a	s	a
ω_8	+ 1,5	— 0,5	+ 1,$\dot{6}$	— 0,$\dot{3}$	+ 1,75	— 0,25
A	+ 1,5	— 0,5	+ 1,$\dot{6}$	— 0,$\dot{3}$	+ 1,75	— 0,25
B	— 7,0	— 7,0	— 7,0	— 7,0	— 7,00	— 7,00
C	— 9,0	+ 3,0	— 10,0	+ 2,0	— 10,50	+ 1,50
D	+ 12,0	+ 12,0	+ 12,0	+ 12,0	+ 12,00	+ 12,00
E	+ 10,5	— 3,5	+ 11,$\dot{6}$	— 2,$\dot{3}$	+ 12,25	— 1,75
F	— 4,0	— 4,0	— 4,0	— 4,0	— 4,00	— 4,00

Für die Interpretation von Termschemata benutzte *M. J. S. Dewar*[4] für β den Wert $\beta = -73{,}2$ [kcal/Mol], der $\nu' = 25600$ [cm^{-1}] entspricht. An Stelle dieses etwas zu hohen Wertes wurde hier mit $\beta = -70{,}6$ [kcal/Mol] entsprechend $\nu' = 24700$ [cm^{-1}] gerechnet.

Da das Mono-ammonium-ion II nicht symmetrisch gebaut ist (N_8 entspricht nicht N_9!), lassen sich bei diesem die Vereinfachungen der

Gl. (11) bis (15) nicht durchführen. Für II folgt daher als Säkulardeterminante mit $x_8 = x + 0{,}75$ und $x_9 = x + 0{,}50$

$$D = \begin{vmatrix}
x & 1 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\
1 & x & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\
0 & 1 & x & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\
0 & 0 & 1 & x & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\
0 & 0 & 0 & 1 & x & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\
1 & 0 & 0 & 0 & 1 & x & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\
0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & x & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\
0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & x_8 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\
0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & x_9 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\
0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & x & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\
0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & x & 1 & 0 & 0 & 0 & 1 \\
0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & x & 1 & 0 & 0 & 0 \\
0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & x & 1 & 0 & 0 \\
0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & x & 1 & 0 \\
0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & x & 1 \\
0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 1 & x
\end{vmatrix} =$$

$$= (x^2 - 1)^2 (x^{12} + 1{,}25\, x^{11} - 14{,}625\, x^{10} - 16{,}25\, x^9 + 80{,}5\, x^8 + 76{,}25\, x^7 - 207{,}25\, x^6 - 156{,}25\, x^5 + 252{,}5\, x^4 + 135\, x^3 - 126{,}125\, x^2 - 35\, x + 16) = 0. \quad (20)$$

Tabelle 2

*	k	x_k bei Struktur			
		I	II	III	IV
s	1	— 2,280	— 2,372	— 2,341	— 2,385
a	2	— 2,128	— 2,139	— 2,130	— 2,130
s	3	— 1,875	— 1,895	— 1,919	— 1,952
a	4	— 1,368	— 1,397	— 1,381	— 1,388
s	5	— 1,094	— 1,092	— 1,115	— 1,124
a	6	— 1,000	— 1,000	— 1,000	— 1,000
s	7	— 1,000	— 1,000	— 1,000	— 1,000
a	8	— 0,503	— 0,539	— 0,558	— 0,578
s	9	+ 0,304	+ 0,298	+ 0,283	+ 0,274
a	10	+ 0,845	+ 0,797	+ 0,784	+ 0,753
s	11	+ 1,000	+ 1,000	+ 1,000	+ 1,000
a	12	+ 1,000	+ 1,000	+ 1,000	+ 1,000
s	13	+ 1,325	+ 1,320	+ 1,321	+ 1,319
a	14	+ 1,566	+ 1,491	+ 1,467	+ 1,451
s	15	+ 2,120	+ 2,102	+ 2,118	+ 2,118
a	16	+ 2,153	+ 2,195	+ 2,145	+ 2,140

* Symmetrieeigenschaften der MO der Strukturen I, III und IV.

x_8 bzw. x_9 berechnen sich dabei aus $H_{88} = \int \varphi_8 \, \mathbf{H} \, \varphi_8 \, d\tau = \alpha_8$ bzw. aus H_{99} entsprechend. Die Wurzeln der Gl. (20) sind ebenfalls in Tabelle 2, die Energieterme von II in Abb. 1 angegeben.

Im Grundzustand der Verbindungen I, II, III und IV sind die acht niedrigsten Energieniveaus ($k = 1, 2, 3 \ldots 8$) mit je 2 π-Elektronen besetzt.

2. Energieterme der isolierten Strukturen V und VI

Für diese beiden Strukturen folgt die Säkulardeterminante

$$D = \begin{vmatrix} x & 1 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 1 & x & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & x & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & x & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & x & 1 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 0 & 0 & 1 & x & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & x & 1 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & x_8 \end{vmatrix} =$$

$$= (x^2 - 1)(x^6 + A\,x^5 + B\,x^4 + C\,x^3 + D\,x^2 + E\,x + F) = 0, \quad (21)$$

worin $x_8 = x + \omega_8$. Die Koeffizienten A, B, $C \ldots$ und ω_8 besitzen für V bzw. VI die in Tabelle 3 angegebenen Werte. Die Wurzeln der Gl. (21) sind in Tabelle 4 zusammengefaßt. Die daraus folgenden Energieterme sind in Abb. 1 eingetragen. Im Grundzustand der isolierten Strukturen V und VI sind die 4 niedrigsten Energieterme ($k = 1, 2, 3, 4$) mit je 2 π-Elektronen besetzt.

Tabelle 3

Struktur	ω_8	A	B	C	D	E	F
V	+ 0,50	+ 0,50	— 7	— 3,0	+ 12	+ 3,50	— 4
VI	+ 0,75	+ 0,75	— 7	— 4,5	+ 12	+ 5,25	— 4

Tabelle 4

Struktur	k							
	1	2	3	4	5	6	7	8
V	—2,150	—1,503	—1,000	—0,845	+ 0,503	+ 1,000	+ 1,368	+ 2,128
VI	—2,162	—1,575	—1,000	—0,929	+ 0,439	+ 1,000	+ 1,347	+ 2,125

3. Energieterme der isolierten Strukturen VII, VIII, IX und X

Die Symmetrie der Strukturen VII, IX und X gestattet wie bei den Strukturen I, III und IV die 4spaltige Säkulardeterminante in das

Produkt zweier 2spaltiger Determinanten zu zerlegen; bei Struktur VIII ist eine derartige Aufspaltung nicht möglich. Es folgt daher für die Strukturen VII, IX und X

$$D = D_s \cdot D_a = \begin{vmatrix} x & 1 \\ 1 & {}_s x_8 \end{vmatrix} \cdot \begin{vmatrix} x & 1 \\ 1 & {}_a x_8 \end{vmatrix} =$$

$$= (x^2 + {}_s\omega_8\, x - 1)\,(x^2 + {}_a\omega_8\, x - 1) = 0, \qquad (22)$$

worin ${}_* x_8 = x + {}_*\omega_8$. Der Wert von ${}_*\omega_8$ für VII, IX und X ist in Tabelle 5 angegeben. Er berechnet sich auf dem gleichen Wege wie für die Strukturen I, III und IV (siehe oben).

Tabelle 5

Struktur	VII	IX	X
${}_s\omega_8$	+ 1,5	+ 1,$\dot{6}$	+ 1,75
${}_a\omega_8$	— 0,5	— 0,$\dot{3}$	— 0,25

Für die Struktur VIII folgt mit $x_8 = x + 0{,}75$ und $x_9 = x + 0{,}5$

$$D = \begin{vmatrix} x & 1 & 0 & 0 \\ 1 & x_8 & 1 & 0 \\ 0 & 1 & x_9 & 1 \\ 0 & 0 & 1 & x \end{vmatrix} = x^4 + 1{,}25\, x^3 - 2{,}625\, x^2 - 1{,}25\, x + 1 = 0. \qquad (23)$$

Die Wurzeln der Gl. (22) und (23) sind in Tabelle 6 zusammengefaßt. Aus ihnen folgen die in Abb. 1 eingetragenen Energieterme E_k, von denen die beiden niedrigsten ($k = 1, 2$) im Grundzustand der isolierten Strukturen VII, VIII, IX und X mit je 2 π-Elektronen besetzt sind.

Tabelle 6

*	k	Struktur			
		VII	VIII	IX	X
s	1	— 2,000	— 2,108	— 2,135	— 2,204
a	2	— 0,781	— 0,827	— 0,847	— 0,883
s	3	+ 0,500	+ 0,476	+ 0,435	+ 0,454
a	4	+ 1,281	+ 1,209	+ 1,147	+ 1,133

4. Energieterme der isolierten Strukturen XI und XII

Für diese beiden Strukturen folgt mit $x_8 = x + \omega_8$ die Säkulardeterminante

$$D = \begin{vmatrix} x & 1 \\ 1 & x_8 \end{vmatrix} = x^2 + \omega_8\, x - 1 = 0, \qquad (24)$$

worin für Struktur

XI: $\omega_8 = + 0{,}50$; $x_1 = - 1{,}281$, $x_2 = + 0{,}781$;

XII: $\omega_8 = + 0{,}75$; $x_1 = - 1{,}443$, $x_2 = + 0{,}693$

* Symmetrieeigenschaften der MO der Strukturen VII, IX und X.

sind. Die sich daraus ergebenden Energieterme sind in Abb. 1 eingetragen. Im Grundzustand ist der niedrigste Term ($k = 1$) mit je zwei π-Elektronen besetzt.

5. Energieterme der isolierten Strukturen XIII, XIV, XV und XVI

In diesen Strukturen wird je 1 π-Elektron je N-Atom berücksichtigt. Für sie ist mit $x_8 = x + \omega_8$ bzw. $x_9 = x + \omega_9$ die Säkulardeterminante

$$D = \begin{vmatrix} x_8 & 1 \\ 1 & x_9 \end{vmatrix} = x^2 + (\omega_8 + \omega_9) \cdot x - (1 - \omega_8 \cdot \omega_9) = 0 \qquad (25)$$

anzusetzen. Die Werte von ω_8 bzw. ω_9, die Koeffizienten $(\omega_8 + \omega_9)$ sowie die Wurzeln x_k der Gl. (25) sind für diese 4 Strukturen in Tabelle 7 angegeben. Die daraus folgenden Energieterme E_k sind in Abb. 1 eingetragen. Im Grundzustand dieser isolierten Strukturen ist der niedrigste Energieterm ($k = 1$) mit je 2 π-Elektronen besetzt.

Tabelle 7

Struktur	XIII	XIV	XV	XVI
ω_8	+ 0,5	+ 0,75	+ 0,$\dot{6}$	+ 0,75
ω_9	+ 0,5	+ 0,50	+ 0,$\dot{6}$	+ 0,75
$\omega_8 + \omega_9$	+ 1,0	+ 1,25	+ 1,$\dot{3}$	+ 1,50
x_1	— 1,500	— 1,633	— 1,667	— 1,750
x_2	+ 0,500	+ 0,383	+ 0,333	+ 0,250

Diskussion

Die mit den Spektren des Benzalazins und seiner Derivate in Zusammenhang stehenden Fragen werden an anderer Stelle[1] diskutiert werden. Hier soll sich die Diskussion nur auf die Energieterme des Benzalazins (I) und seiner Ionen II, III und IV beschränken.

Die *Lage eines bestimmten Energieterms E_k im Termschema* (Abb. 1) hängt nach Gl. (19) von dem mit E_k korrespondierenden x_k ab, wobei x_k bei den Strukturen I, III und IV eine der Nullstellen der Gl. (16), bei Struktur II eine der Gl. (20) ist. Bei den Strukturen I, III und IV, die zuerst abgehandelt werden sollen, ist x_k also eine Nullstelle der Funktion $D = (x^2 - 1)^2 \cdot D_s \cdot D_a = 0$, in der D_a und D_s (für die in der Folge allgemein D_* gesetzt wird) Funktionen von x und ω_8 sind.

Nach den Regeln der Determinantenrechnung läßt sich die Funktion D_* in einen von ω_8 unabhängigen und einen von ω_8 abhängigen Summanden zerlegen und nimmt dabei die Form (26) an:

$$D_* = D + \omega_8 \cdot W = 0. \qquad (26)$$

Darin bedeuten D und W von x allein abhängige Funktionen, nämlich:

$$D = \frac{1}{x^2-1} \cdot \begin{vmatrix} x & 1 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 1 & x & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & x & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & x & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & x & 1 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 0 & 0 & 1 & x & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & x & 1 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & x \end{vmatrix} =$$

$$= (x^4 - 5\,x^2 + 2)\,(x^2 - 2) = x^6 - 7\,x^4 + 12\,x^2 - 4. \qquad (27)$$

$$W = \frac{1}{x^2-1} \cdot \begin{vmatrix} x & 1 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \\ 1 & x & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & x & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & x & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & x & 1 & 0 \\ 1 & 0 & 0 & 0 & 1 & x & 1 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & x \end{vmatrix} = x^5 - 6\,x^3 + 7\,x. \qquad (28)$$

In Abb. 2 sind die Funktionen $D = D(x) = 0$ und $W = W(x) = 0$ im Bereiche $-3 < x < +3$ dargestellt. Außerhalb des dargestellten Bereiches verlaufen die Funktionen stetig steigend bzw. fallend und sind ohne weiteres Interesse.

Für $\omega_8 = 0$ wird $D_* = D$ und besitzt dieselben Nullstellen wie D, nämlich:

$$x_{1,2} = \pm\,0{,}662; \quad x_{3,4} = \pm\,1{,}414; \quad x_{5,6} = \pm\,2{,}136.$$

Von diesen Nullstellen der Funktion $D = D(x) = 0$ gelangt man zu den Nullstellen jeder beliebigen Funktion $D_* = D_*(x) = 0$, wenn ω_8 die entsprechenden, von Null verschiedenen Werte annimmt. Bei einer Zu- bzw. Abnahme von ω_8 um $\pm\,\Delta\omega_8$ erhält man dann eine Verschiebung der Nullstelle vom Betrage Δx_k, so daß die neue Nullstelle bei $(x_k \pm \Delta x_k)$ liegt. Wie sich aus Gl. (19) unmittelbar ergibt, ist $\Delta x_k = (\Delta E_k)/\beta$, also der Verschiebung des Energieterms direkt proportional. Die weitere Diskussion wird sich mit diesen Verschiebungen befassen und darlegen, in welche Richtung und in welchem Bereiche sie erfolgen können.

Vorerst soll die *Richtung der Verschiebung* der Nullstelle bzw. des Energieterms festgestellt werden. Zu diesem Zwecke sei $\Delta\omega_8$ als differentialkleine Größe $d\omega_8$ gewählt, der die differentialkleine Verschiebung dx_k entsprechen soll. Aus Gl. (26) folgt nun

$$dx_k = -\frac{W(x_k)}{D'(x_k) + \omega_8 \cdot W'(x_k)} \cdot d\omega_8, \qquad (29)$$

worin $D'(x_k)$ bzw. $W'(x_k)$ die ersten Ableitungen der Funktionen D bzw. W nach x an der Stelle x_k sind. Da von Nullstellen ausgegangen wird, für die $\omega_8 = 0$ ist, vereinfacht sich Gl. (29) zu

$$dx_k = \frac{-W(x_k)}{D'(x_k)} \cdot d\omega_8. \tag{30}$$

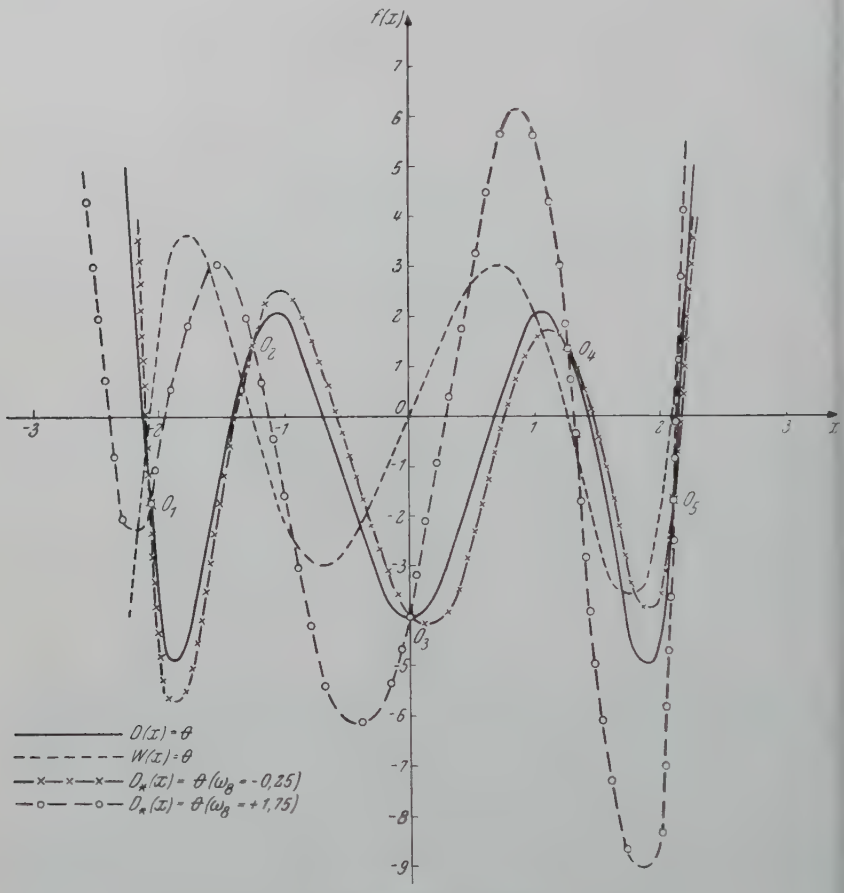


Abb. 2. D- und W-Funktionen im Bereiche $-3 < x < +3$

Wie Abb. 2 zeigt, besitzen $W(x_k)$ und $D'(x_k)$ an den Nullstellen der Funktion $D = D(x) = 0$ gleiches Vorzeichen. Es folgt daher aus Gl. (30), daß *beim Übergang von* $\omega_8 = 0$ *zu einem* $\omega_8 < 0$ *die Nullstellen der daraus resultierenden Determinante* $D_* = D_*(x) = 0$ *in positiver Richtung, beim Übergang zu einem* $\omega_8 > 0$ *in negativer Richtung verschoben werden.* Betrachtet man Übergänge zwischen zwei endlich großen ω_8-Werten, muß anstatt der einfachen Gl. (30) die etwas kompliziertere Gl. (29)

herangezogen werden. Wie weiter unten gezeigt wird, tritt aber auch bei Benutzung von Gl. (29) keine Umkehr der Verschiebungsrichtung ein, so daß ganz allgemein eine Zunahme von ω_8 eine Verschiebung der Nullstellen zu kleineren Werten und damit eine Erniedrigung der mit diesen korrespondierenden Energieterme der π-Elektronen bewirkt. Wie aus Tabelle 1 zu entnehmen ist, nimmt ω_8 in der Reihe der Strukturen I, III und IV zu. Dementsprechend findet eine Erniedrigung der Nullstellen (vgl. Tabelle 2) bzw. der Energieterme (siehe Abb. 1) in derselben Reihe statt. Auch die Strukturen V und VI ordnen sich entsprechend ihren ω_8-Werten in diese Reihe ein.

Außer der Richtung der Verschiebung der Nullstellen x_k bzw. der mit ihnen korrespondierenden Energieterme E_k interessiert auch noch der *Bereich*, in dem diese Verschiebung erfolgen kann. Die folgende Überlegung läßt dies aus Abb. 2 unmittelbar erkennen: Zufolge Gl. (26) haben alle Determinanten $D(x)$ mit der Determinante $D(x)$ jene Punkte gemeinsam, an denen $W(x) = 0$ ist, nämlich

$$x_{O_3} = 0; \quad x_{O_{4,2}} = \pm 1{,}259; \quad x_{O_{5,1}} = \pm 2{,}101.$$

In Abb. 2 sind diese Punkte mit 0_1, 0_2, 0_3, 0_4 und 0_5 bezeichnet. Beim Ablauf der Funktion $D_*(x)$ zwischen zwei benachbarten Punkten dieser Reihe wird jeweils eine Nullstelle durchlaufen. Die vier „inneren" Nullstellen liegen daher in den durch die Koordinaten x_{O_1}, $x_{O_2} \ldots x_{O_5}$ beiderseitig geschlossenen Bereichen, während die Bereiche der beiden „äußeren" Nullstellen von x_{O_1} gegen $-\infty$ bzw. von x_{O_5} gegen $+\infty$ hin offen sind. Wegen der Beschränkung, der die Größe ω_8 unterliegt, können auch in den einseitig offenen Bereichen die äußeren Nullstellen nicht allzu weit verschoben werden. Drückt man nämlich ω_8 nach Gl. (26) aus

$$\omega_8 = -\frac{D(x)}{W(x)} = -\frac{(x^3 - 2)\,(x^4 - 5\,x^2 + 2)}{x\,(x^4 - 6\,x^2 + 7)}, \tag{31}$$

wird für dem absoluten Betrage nach große x-Werte näherungsweise

$$\omega_8 \approx -x, \tag{32}$$

das heißt, die äußeren Nullstellen liegen dann bei etwa $-\omega_8$.

Unter Benutzung der Gl. (19) folgen hiermit für die Energieterme der Determinanten D_* die nachstehenden Bereiche:

$\omega_8 > 0$	$\omega_8 = 0$	$\omega_8 < 0$
$(\alpha + \lvert\omega_8\rvert\,\beta)$	$\approx E_1 <$	$(\alpha + 2{,}136\,\beta) < E_1 < (\alpha + 2{,}101\,\beta)$
$(\alpha + 2{,}101\,\beta) < E_2 <$		$(\alpha + 1{,}414\,\beta) < E_2 < (\alpha + 1{,}259\,\beta)$
$(\alpha + 1{,}259\,\beta) < E_3 <$		$(\alpha + 0{,}662\,\beta) < E_3 <$ α
α	$< E_4 <$	$(\alpha - 0{,}662\,\beta) < E_4 < (\alpha - 1{,}259\,\beta)$
$(\alpha - 1{,}259\,\beta) < E_5 <$		$(\alpha - 1{,}414\,\beta) < E_5 < (\alpha - 2{,}101\,\beta)$
$(\alpha - 2{,}101\,\beta) < E_6 <$		$(\alpha - 2{,}136\,\beta) < E_6 \approx (\alpha - \lvert\omega_8\rvert\,\beta)$

Die obenstehende Übersicht ist so angeordnet, daß links die untere und rechts die obere Grenze des Bereiches angegeben ist. Den in der Mitte stehenden Wert durchläuft E_k, wenn $\omega_8 = 0$ ist.

Die Strukturen I, III und IV besitzen je 2 Terme in jedem dieser 6 Bereiche, und zwar je einen Term in deren unteren Teil, der der symmetrischen, und je einen in deren oberen Teil, der der asymmetrischen Anordnung der π-Elektronen entspricht.

Wie eine einfache Überlegung an Hand der Abb. 2 lehrt, können sich die Energieterme bei entsprechender Variierung von ω_8 beliebig in ihrem Bereich verschieben; die Grenzen ihres Bereiches können sie aber erst mit $\omega_8 = \pm\infty$ erreichen, was sich also nie realisieren läßt. Da aber auch für eine entsprechend enge Annäherung an die Bereichsgrenze ω_8 große Absolutwerte annehmen muß, werden die oben angegebenen Bereiche im allgemeinen wesentlich enger sein, worauf später noch eingegangen wird.

Auffallend eng sind die Bereiche für den (im Grundzustand mit 2 π-Elektronen besetzten) niedrigsten asymmetrischen Energieterm E_1 ($\omega_8 < 0$) und den (im Grundzustand nicht besetzten) höchsten symmetrischen Energieterm E_6 ($\omega_8 > 0$). Ihre Breite beträgt $0{,}035\,\beta$, was rund 2,5 [kcal/Mol] bzw. 865 [cm^{-1}] entspricht.

Die Energieterme $E_k = \alpha + \beta$ und $E_k = \alpha - \beta$, die in den Strukturen I bis IV jeweils doppelt vorkommen, werden durch ω_8 nicht beeinflußt.

Die für die Struktur II aufgestellte Säkulardeterminante Gl. (20) läßt sich zerlegen zu

$$D = (x^2 - 1)^2 \cdot D_{II} = (x^2 - 1)^2 [(D + \omega_8 W)(D + \omega_9 W) - W^2] = \\ = (x^2 - 1)^2 (D_8 D_9 - W^2), \qquad (33)$$

worin D und W durch die Gl. (27) bzw. (28) definiert sind.

Das Produkt $D_8 D_9$ besitzt alle Nullstellen, die $D_8(x) = 0$ und $D_9(x) = 0$ besitzen. Durch das Glied $-W^2$ werden diese Nullstellen verschoben. Da an den Stellen $x_{O_1}, x_{O_2} \ldots x_{O_5}$ die Funktion $W(x_{O_i}) = 0$ ist, ist dort D_{II} durch das Produkt $D_8 D_9$ allein definiert. Dieses ist aber wegen $W = 0$ und Gl. (26) gegeben durch $D_8(x_{O_i}) \cdot D_9(x_{O_i}) = [D(x_{O_i})]^2 > 0$, also stets positiv. Da x_{O_i} die Grenzen der Bereiche definiert, in denen die Energieterme liegen können, läßt sich formulieren: *D_{II} ist an den Grenzen der Bereiche der Energieterme stets positiv.* Da in jedem Bereich je ein Energieterm der Funktion D_8 und je einer der Funktion D_9 liegt, *sind in jedem Bereich je zwei Energieterme der Funktion D_{II}.*

An allen anderen Stellen als an den Bereichsgrenzen ist D_{II} stets kleiner als das Produkt $D_8 D_9$, da $-W^2$ stets negativ ist. Da aber D_{II}

an den Bereichsgrenzen stets positiv ist und wegen $D_{II} < D_8 D_9$ rascher gegen Null abfällt als das Produkt $D_8 D_9$, folgt, daß *die Energieterme beim Übergang von* $D_8 D_9$ *zu* D_{II} *zu den Grenzen ihres Bereiches hin verschoben werden, und zwar der untere Term zur unteren und der obere Term zur oberen Grenze.* Abb. 3 zeigt diese Verhältnisse für eine Bereichsgrenze x_{O_i} schematisch. Die Verschiebungen durch $-W^2$ werden von

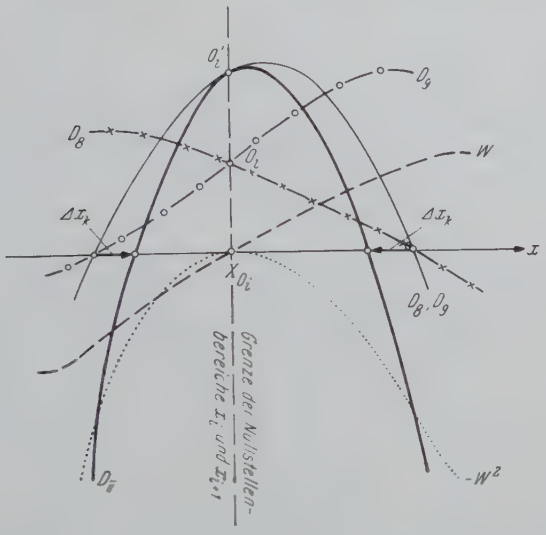
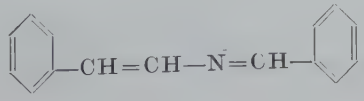


Abb. 3. Verlauf von $D_{II} = D_8 D_9 - W^2$ bei der Bereichsgrenze x_{O_i} (schematisch)

den Nullstellen der Funktion $D(x) = 0$ nicht betroffen und können daher über diese hinweg erfolgen.

Beim Übergang von einer symmetrisch gebauten Struktur mit entsprechenden ω_8-Werten zu Struktur II ist daher ein *alternierendes Auseinander- und Zusammenrücken der Energieterme* zu erwarten. Trotz der starken Unterschiede der ω_8-Werte in Struktur I bzw. II trifft dies, wie Abb. 1 zeigt, auch für den Übergang von Struktur I zu Struktur II im allgemeinen zu.

Die für Struktur II angestellten Überlegungen lassen sich grundsätzlich für alle jene Systeme verallgemeinern, die wie II eine „*gestörte Symmetrie*" besitzen. Die Störung der Symmetrie kann wie bei II durch Änderung des Ladungszustandes oder durch Änderung des betreffenden Atoms hervorgerufen werden. Eine Störung der letzteren Art würde in einem System wie z. B.



vorliegen. Schließlich kann die Symmetrie des Moleküls auch noch durch unsymmetrische Verdrehungen gestört werden, bei denen keine vollständige Entkopplung der verdrehten Teile eintritt. Eine derartige Störung würde beim Benzalazin z. B. dann eintreten, wenn die Atome 1 bis 9 in einer Ebene und die Atome 10 bis 16 in einer dazu parallelen Ebene liegen und der Winkel, den diese Ebenen mit der Ebene der Atome 8, 9 und 10 einschließen, nicht 90° beträgt.

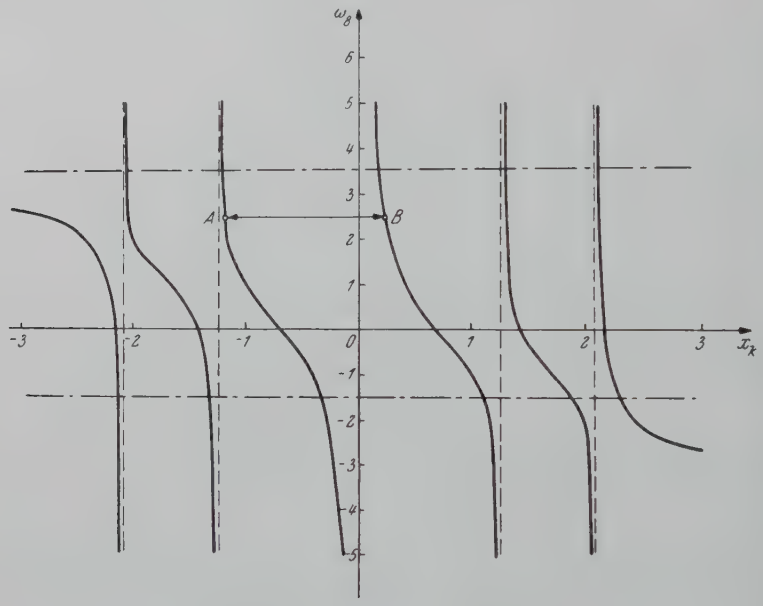


Abb. 4. $\omega_8(x)$ im Bereich $-3 < x < +3$

Eine gewisse Beachtung verdient noch Gl. (31), in der ω_8 als Funktion von x ausgedrückt ist und die daher gestattet, denjenigen Wert für ω_8 zu berechnen, der zu einer bestimmten Nullstelle führt. In Abb. 4 ist Gl. (31) graphisch dargestellt. An den Bereichsgrenzen besitzt ω_8 Unstetigkeitsstellen mit $\omega_8 = \pm\infty$. Innerhalb jeden Bereiches verläuft der Kurvenast stetig und eindeutig; das heißt, daß innerhalb eines jeden Bereiches einer Abnahme von ω_8 eine Zunahme von x_k entspricht, diese Verschiebungsrichtung nie umkehrt (worauf bereits früher hingewiesen wurde) und jeder Nullstelle x_k nur ein bestimmtes ω_8 entspricht.

Die Neigung der Kurvenäste in Abb. 4 läßt die Leichtigkeit erkennen, mit der sich eine Nullstelle und damit der mit dieser korrespondierende Energieterm durch eine Änderung von ω_8 verschoben wird. Je flacher die Kurve in Abb. 4 ist, desto größer ist an dieser Stelle die Verschiebung $\Delta x_k \sim \Delta E_k$, die durch ein bestimmtes $\Delta\omega_8$ verursacht wird.

Da N-Atome kaum größere formale Ladungen als ± 2 besitzen können, wird sich ω_8 in den Grenzen $-1{,}5 < \omega_8 < +3{,}5$ bewegen. Wie aus Abb. 4 unmittelbar folgt, bewirkt diese Begrenzung von ω_8 eine Verengung der Bereiche der Nullstellen bzw. der mit diesen korrespondierenden Energieterme, worauf bereits früher hingewiesen wurde.

Die Entfernung zweier Punkte (z. B. A und B in Abb. 4), die auf benachbarten Kurvenästen liegen und die den gleichen ω_8-Wert besitzen, ist der Entfernung der entsprechenden, benachbarten Nullstellen für dieses ω_8 gleich, also $(x_{k+1} - x_k)$. Da aber diese Größe der Anregungsenergie $E_A = (E_{k+1} - E_k) = (x_{k+1} - x_k) \cdot \beta$ direkt proportional ist, sich anderseits aus Abb. 4 leicht die kleinste und die größte horizontale (das heißt zur x_k-Achse parallele) Entfernung zwischen zwei benachbarten Kurvenästen entnehmen läßt, folgt aus Abb. 4 unmittelbar die Eingrenzung der Anregungsenergien E_A. Wie weit dieser Zusammenhang zur Bestimmung von nur schlecht abschätzbaren ω-Werten herangezogen werden kann, bedarf wahrscheinlich in jedem speziellen Falle der Überprüfung.

Herrn Ing. Dr. *J. Derkosch* vom II. Chemischen Institut und Herrn *F. Grass* vom I. Chemischen Institut der Universität Wien danke ich auch an dieser Stelle für viele anregende Diskussionen.

Chromatographisches Verhalten von Anionen auf Metalloxydsäulen*

Von

E. Hayek und **H. Schimann**

Aus dem Institut für Anorganische und Analytische Chemie der Universität Innsbruck

(Eingegangen am 27. Juni 1957)

Sauer formierte Oxyde von Zn, Pb, Bi und La wurden auf die Fähigkeit, Anionen aus wäßriger Lösung chromatographisch zu trennen, geprüft, wobei mit ZnO und La_2O_3 gute Ergebnisse erzielt wurden. Untereinander und im Vergleich mit Al_2O_3 ergaben sich gänzlich verschiedene Reihungen.

Aus der pH-Charakteristik im Säulenversuch, die ganz andere Werte gibt als die Messung in Suspension, aus den auftretenden Färbungen und Betrachtung der Löslichkeiten und Hydrolysenerscheinungen wird die Fixierung der Anionen auf den Oxydsäulen als eine Sukzessivfällung neutraler oder basischer Salze des Säulenkations mit dem Lösungsanion erklärt, der sich nur in den unteren Zonen eine physikalische Adsorption anschließt.

Über das chromatographische Verhalten von Anionen auf Metalloxydsäulen im wäßrigen System liegen bisher nur Versuche am Aluminiumoxyd vor. Nach den Arbeiten von *G. M. Schwab*[1] auf diesem Gebiet hat sich *Kubli*[2] ausführlich mit der Reihung von 20 Anionen auf Al_2O_3 befaßt. Von beiden Autoren wurden mit Säure vorbehandelte Oxyde am besten dafür geeignet befunden. *Schwab* sieht die Verdrängung des je nach Herstellungsweise primär gebundenen Säureanions — in der Regel Nitrat — als maßgebenden Vorgang an, während *Kubli* den Austausch mit OH^--Ion und die Bildung von schwerlöslichen basischen Aluminiumsalzen hervorhebt. Es schien wünschenswert, das chromato-

* Herrn Prof. Dr. *F. Wessely* zum 60. Geburtstag gewidmet.

[1] *G. M. Schwab* und *G. Dattler*, Angew. Chem. **50**, 691 (1937).

[2] *H. Kubli*, Helv. Chim. Acta **30**, 453 (1947).

graphische Verhalten weiterer Metalloxyde nach verschiedenen Gesichtspunkten zu untersuchen, zumal dadurch Anhaltspunkte nicht nur für die Klärung der Vorgänge bei Fixierung der Anionen, sondern für das chromatographische Verhalten von Ionen auf Säulenmaterial, mit dem es chemisch reagieren kann, im allgemeinen zu erwarten war. Verwendet wurden die Oxyde von Zink, Blei, Lanthan und Wismut in saurer Formierung, wodurch wohl in gewissem Ausmaß eine Umwandlung in basische Salze eintritt. Wir haben über die Ergebnisse teilweise in einem Kurzvortrag[3] berichtet.

Präparate

1. Zinkoxyd: 1 Mol ZnO wurde in die Schmelze von $^1/_2$ Mol $Zn(NO_3)_2 \cdot 6\,H_2O$ in kleinen Portionen eingetragen, die erstarrte Masse zerkleinert und mit wenig Wasser zu einem Teig angerührt, der nach völliger Abkühlung wieder erstarrte. Nach Pulverisieren und mehrstündigem Erhitzen auf 160 bis 200° wurde durch Aussieben ein in Wasser ziemlich klar sedimentierendes Pulver der Korngröße 0,1 bis 0,06 mm erhalten.

2. Bleioxyd: 1 Mol gelbes PbO wurde mit $^1/_2$ Mol $Pb(NO_3)_2$ sehr gut vermischt und mit etwas Wasser angeteigt, dann bei 100° getrocknet. Die feste Masse wurde unter Rühren längere Zeit auf 200° erhitzt, nach Zerkleinern die gewünschte Korngröße 0,06 bis 0,1 mm abgesiebt. Das weiße Pulver bleibt auch bei mehrfachem Waschen körnig, gab aber jedesmal eine feine Trübe ab.

3. Lanthanoxyd: Aus $LaCl_3$ wurde Lanthanoxalat gefällt, bis zur Chlorfreiheit gewaschen und bei 900° zum Oxyd geglüht. 1 Mol dieses Oxydes wurde mit einer Lösung von $^1/_4$ Mol La_2O_3 in wenig HNO_3 zu einer Paste angerührt und bei 150° getrocknet. Die Masse wurde zerkleinert und unter Umrühren längere Zeit auf 180° erhitzt, wobei Sinterung eintrat. Die Siebfraktion 0,06 bis 0,1 mm wurde in etwas Wasser aufgeschlämmt und bei 120° getrocknet.

4. Wismutoxyd: 1 Mol Bi_2O_3 wurde mit 1 Mol $Bi(NO_3)_3 \cdot 5\,H_2O$ gut vermengt und auf dem Wasserbad bis zum Wiedererstarren verrührt. Dann wurde bis 150° erwärmt und die teigige Masse wieder erstarren gelassen. Eine Siebfraktion 0,06 bis 0,1 mm wurde mit Eiswasser gewaschen und bei 80° getrocknet.

pH-Charakteristik der Adsorbentien

Die Charakterisierung des Verhaltens der verwendeten Oxyde gegen reines Wasser erfolgte nach zwei Methoden: statisch, das heißt in Suspension, nach *Hesse*[4] und im Säulenversuch. Nach ersterer Methode werden steigende Mengen des Adsorbens in 100 ml Wasser geschüttelt, wobei meist mit 5 g ein konstanter pH-Wert erreicht ist. Beim Säulenversuch wurde milliliterweise der pH-Wert von Wasser gemessen, welches durch eine Säule von 1 g Substanz, zirka 25 mm Höhe bei 6 mm Querschnitt entsprechend, geflossen war.

[3] Referat: Angew. Chem. **68**, 382 (1956).
[4] *G. Hesse* und *O. Sauter*, Angew. Chem. **61**, 24 (1949).

Geprüft wurden die oben beschriebenen vier Oxydpräparate und ein Al_2O_3 (Woelm), sauer, anionotrop. Selbstverständlich hängen die erhaltenen pH-Werte von der Herstellungsweise des Säulenmaterials ab, wesentlich ist hier vor allem der Unterschied der Ergebnisse nach den beiden Methoden an den gleichen Präparaten.

Tabelle 1 gibt die Ergebnisse der Suspensionsversuche wieder. Dabei zeigen sich zwei verschiedene Richtungsänderungen der pH-Werte. Die stärker basischen Oxyde ZnO, PbO und La_2O_3 ergeben mit zunehmender Einwaage einen schwach zunehmenden pH-Wert. Er überschreitet bei PbO den Neutralpunkt, während er bei La_2O_3 den pH-Wert des nicht CO_2-freien Wassers entspricht. Die schwach basischen Oxyde bewirken hingegen mit zunehmender Einwaage eine wesentliche Verminderung des pH-Wertes.

Tabelle 1. pH-Wert der Suspensionsversuche

g Substanz pro 100 ml	Al_2O_3	ZnO	PbO	Bi_2O_3	La_2O_3
1	5,8	5,9	6,5	3,5	5,7
2	5,5	6,2	6,8	2,5	5,8
3	5,3	6,3	6,9	2,2	5,9
5	4,9	6,4	7,1	2,0	6,0
10	4,8	6,4	7,2	2,0	6,0

Tabelle 2. pH-Werte der Säulenversuche

ml durchgeflossen	Al_2O_3	ZnO	PbO	Bi_2O_3	La_2O_3
0,1	3,5	.	5,4	0,2	4,8
0,2	.	.	5,7	1,0	5,2
0,5	.	5,2	6,4	2,0	5,7
1	3,8	5,3	6,5	2,0	5,8
2	.	5,4	6,6	3,6	5,8
3	4,3	.		6,2	5,9
4	.	5,4			6,2
5	4,7	.			
6	.	5,4			
8	4,9	.			
10	5,0	5,4			
15	5,6	5,6			
20	5,8	5,7			
28		6,0			
32		6,3			
36		6,3			

Die Säulenversuche zeigen nach Tabelle 2 ein ganz anderes Bild, indem bei allen Oxyden viel extremer saure Werte auftreten und sich in allen Fällen eine Zunahme des pH-Wertes mit der Menge durchgeflosse-

nen Wassers ergibt. Allerdings ist die Dauer der H-Ionenabgabe sehr verschieden. Sie ist beim PbO schon nach 0,5 ml beendet, während das Al_2O_3 noch nach 15 ml und das ZnO noch nach 28 ml schwach säuernde Wirkung ausübt.

Bemerkenswert sind die auftretenden pH-Stufen, welche auf die Existenz von Zwischenverbindungen — basischen Salzen — hinweisen. Sie traten insbesondere beim ZnO auf, nachdem es zirka 3 Jahre gelagert war.

Chromatographische Versuchsmethodik

Es wurden beim ZnO Chromatographieröhren aus Glas (zirka 6 × 200 mm), bei den anderen Oxyden Acetylcelluloseröhrchen (zirka 3 × 70 mm) verwendet. Durch Glaswolle oder Wattepfropfen wurde das Material festgehalten und zum Teil auch die Durchlaufgeschwindigkeit reguliert. Das Säulenmaterial konnte nach Herausschieben aus den Glasrohren oder Aufschlitzen der Celluloseröhrchen aufgeteilt und näher untersucht werden.

Es wurden 0,05 m Lösungen der Na- oder K-Salze von 15 Säuren verwendet. Für die Entwicklung (Anfärbung) der Anionen wurden 0,1 m Lösungen der Nitrate von Ag, Pb und Fe^{3+}, $FeSO_4$, Na-Nitroprussid und Ammonmolybdat benützt. Bei ZnO wurden von den 0,05 m Lösungen 0,2 ml auf die 3 cm hohe Säule aufgegeben, mit 1 ml Wasser nachgewaschen, dann mit 0,5 ml Entwickler angefärbt. Für die Celluloseröhrchen wurden nur 0,02 bis 0,06 ml Salzlösung und entsprechend kleinere Mengen Waschwasser und Entwickler verwendet.

Versuche an Zinkoxyd

Die Reihung wurde zunächst durch paarweise Versuche festgestellt, wofür einige Beispiele gegeben werden:

$S^=$ — $[Fe(CN)_6]^{4-}$: farblos, Entwicklung mit Pb^{++} 2 mm schwarzbraun, mit Fe^{3+} darunter 3 mm blau.

$[Fe(CN)_6]^{4-}$ — PO_4^{3-}: farblos, mit Fe^{3+} 4 mm Mischzone, darunter mit Molybdat 2mm gelb.

PO_4^{3-} — $CrO_4^=$: 3 mm farblos, darunter 3 mm gelb, mit Ag^+ rotbraun.

$C_2O_4^=$ — $SO_3^=$: farblos, mit Nitroprussid 4 mm gelborange, darunter 3 mm rosa, obere Zone abgetrennt, Oxalatreaktionen.

F^- — $[Fe(CN)_6]^{3-}$: gelb, durch F^--Zugabe $[Fe(CN)_6]^{3-}$ in das Filtrat verdrängt.

$SO_4^=$ — J^-: 4 mm farblos, mit Ag^+ darunter 5 mm gelb, nach Belichten untere Zone schwarzviolett.

Die Zonenfolge konnte bei etwa der Hälfte der Paare durch Anfärbung sichtbar gemacht werden, ein Teil, insbesondere mit Fluorid, wurde durch Verdrängung geklärt, wenige mußten durch Zerteilung der Säule analysiert werden. Die Paarversuche wurden durch solche mit mehreren Bestandteilen ergänzt, insgesamt ergab sich folgende Reihung:

$$S^= — [Fe(CN)_6]^4 — \overbrace{PO_4^{3-} — C_2O_4^=}^{} — \underbrace{SO_3^=}_{} — S_2O_3^= — F^- —$$
$$\underbrace{— SO_4^= — [Fe(CN)_6]^{3-}}_{} — J^- — CNS^- — Cl^- — NO_3^-,$$

wobei die durch Klammern vereinten Ionen keine völlige Trennung zuließen.

Die Reihung stimmt mit den bekannten Löslichkeiten der entsprechenden normalen oder basischen Zinksalze im wesentlichen überein.

Versuche an Wismutoxyd

Die Versuche wurden analog denen mit ZnO durchgeführt, wobei hier vielfach bereits primär Färbungen entstanden, die bekannten Wismutsalzen entsprachen. Ebenso geht die Reihung den bekannten Löslichkeiten parallel, soweit es sich um definierte Verbindungen handelt. Die Reihung ist folgende:

$S^{=} — CrO_4^{=} — C_2O_4^{=} — PO_4^{3-} — SO_4^{=} — J^{-} — [Fe(CN)_6]^{4-} — [Fe(CN)_6]^{3-}$,

wobei die Trennung von Chromat bis Jodid schlecht ist.

Versuche an Bleioxyd

Die Zonenlänge war wechselnd und zum Teil sehr kurz, anderseits tritt auch hier Mischzonenbildung auf. Die Reihung war:

$S^{=} — \underline{CrO_4^{=} — [Fe(CN)_6]^{4-} — PO_4^{3-}} — \underline{Cl^{-} — S_2O_3^{=} — SO_3^{=} — J^{-}} — SO_4^{=} — [Fe(CN)_6^{3-}$.

Versuche an Lanthanoxyd

Bei einer durchschnittlichen Zonenlänge von 2 bis 4 mm ergab sich eine sehr gute Trennung der Anionen. Die Zonenfolge ergab wieder Parallelen zu den bekannten Löslichkeiten.

$PO_4^{3-} — C_2O_4^{=} — CrO_4^{=} — MnO_4^{-} — J^{-} — S^{=} — Fe(CN)_6^{4-} — SO_4^{=} — Fe(CN)_6^{3-} — Cl^{-}$

Vergleich der Anionenreihungen und Diskussion der Ergebnisse

Im Vergleich mit den Ergebnissen von *Schwab* und *Kubli* an Aluminiumoxyd zeigt die Reihung von besonders charakteristischen Anionen an den untersuchten Oxyden folgendes Bild:

Al_2O_3	La_2O_3	Bi_2O_3	ZnO	PbO
PO_4^{3-}	PO_4^{3-}	$S^{=}$	$S^{=}$	$S^{=}$
$[Fe(CN)_6]^{4-}$	$CrO_4^{=}$	$CrO_4^{=}$	$[Fe(CN)_6]^{4-}$	$CrO_4^{=}$
$CrO_4^{=}$	J^{-}	PO_4^{3-}	PO_4^{3-}	$[Fe(CN)_6]^{4-}$
$SO_4^{=}$	$S^{=}$	$SO_4^{=}$	$CrO_4^{=}$	PO_4^{3-}
J^{-}	$[Fe(CN)_6]^{4-}$	J^{-}	$SO_4^{=}$	J^{-}
$S^{=}$	$SO_4^{=}$	$[Fe(CN)_6]^{4-}$	J^{-}	$SO_4^{=}$

Es zeigt sich hieraus, daß die Zonenfolge bei allen Oxyden weitgehend verschieden ist, anderseits aber deutliche Parallelen mit der Löslichkeit und Stabilität der entsprechenden Salze bestehen. Dies geht besonders

aus der Stellung der Sulfide auf Bi-, Zn- und Pb-Oxyd einerseits, Al-Oxyd anderseits hervor, wie auch der Phosphate von Al- und La, die besonders schwer löslich sind und die obersten Plätze einnehmen. Soweit nicht die Neutralsalze gebildet werden, können basische Salze entstanden sein, die bekanntlich in der Regel nur im sauren Milieu, wie es ja auf der Säule vorliegt, stabil sind. Wenn die entsprechenden Salze noch weniger hydrolytisch beständig sind, wie etwa das Al_2O_3, wird man nicht mehr die Bildung einer Fällung, sondern Adsorption, und zwar des HS^--Ions oder von H_2S, annehmen müssen. Im wesentlichen ist der Vorgang aber als eine „Sukzessivfällung"[5] von neutralen oder basischen Salzen des Säulenkations mit dem Lösungsanion aufzufassen.

Von diesen Gesichtspunkten aus ist ohne weiteres verständlich, daß die Oxydsäulen um so besser für die Fixierung der Anionen geeignet sind, je weniger hydrolysierend die flüssige Phase auf die sich möglicherweise bildenden Salze wirkt, das heißt entweder je stärker sauer die aufgegebene Lösung ist, oder je mehr Säure hydrolytisch aus der Säule selbst gebildet wird. Die „sauer formierten" Oxyde entsprechen der letzteren Forderung. Dabei ist die oben festgestellte Tatsache wesentlich, daß die sich rasch durch die Säule bewegende Flüssigkeit, vor allem in den ersten Volumina, wesentlich stärker sauer reagiert, als die durch Suspensionsversuche entstehende, sich der Gleichgewichtseinstellung nähernde Lösung. Es sind daher Suspensionsversuche auch keineswegs geeignet, Aufschluß über die Verhältnisse bei der chromatographischen Fixierung zu geben.

[5] *E. Hayek* und *F. Lorenz*, Mh. Chem. **84**, 649 (1953).

Die Verwendung von N-Bromsuccinimid bei Bromierungs- und Abbaureaktionen

Von

M. F. Abdel-Wahab und **M. Z. Barakat**

Aus dem I. Chemischen Institut der Universität Wien und der medizinischen Fakultät der Universität Ein-Schams (Ägypten)

Mit 1 Abbildung

(Eingegangen am 26. April 1957)

N-Bromsuccinimid (NBS) bromiert aromatische Säuren, welche Hydroxy- und Aminogruppen im Kern enthalten, ohne Veränderung der Substituenten; Sulfogruppen hingegen werden durch Brom ersetzt und Mercaptogruppen werden zu Disulfid oxydiert. Phenylessigsäure wird bei Behandlung mit NBS in wäßriger Lösung zu Benzaldehyd abgebaut. Phenole und aromatische Amine werden durch NBS leicht im Kern bromiert. Mehrbasische Säuren, wie Äpfelsäure, Weinsäure und Zitronensäure, werden mit dem gleichen Reagens zu entsprechenden Aldehyden oder Ketonen abgebaut. NBS ergibt bei der Reaktion mit mehrwertigen Alkoholen, wie z. B. Äthylenglykol, Glycerin, Xylit, Sorbit, Mannit und Inosit, nur Kohlendioxyd und Wasser. Diese Reaktion wurde auf ihren quantitativen Ablauf geprüft und zur Bestimmung von Äthylenglykol und Glycerin herangezogen.

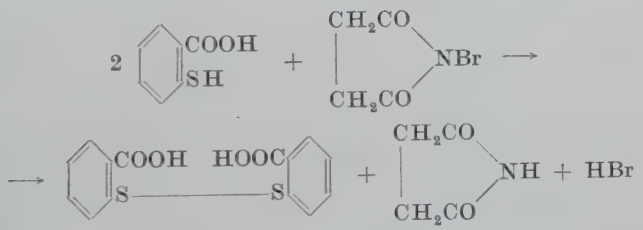
Nachdem *Ziegler*[1] N-Bromsuccinimid zur Bromierung von ungesättigten aliphatischen Verbindungen verwendet hatte, übernahmen *Buu Hoi* und Mitarbeiter[2] sowie *Schmid* und *Karrer*[3] die Methode zur Bromierung von Naphthalin und anderen aromatischen Homologen. Während Benzol nicht angegriffen wird, kann Toluol in CCl_4-Lösung in Gegenwart von Benzoylperoxyd zu Benzylbromid bromiert werden[3]. *J. Lecoq*[4]

[1] *C. Djerassi*, Chem. Rev. **43**, 271 (1948).
[2] *N. P. Buu Hoi*, Ann. Chem. **556**, 1 (1944).
[3] *H. Schmid* und *P. Karrer*, Helv. Chim. Acta **29**, 573 (1946).
[4] *J. Lecoq*, Ann. chim. **3**, 62 (1948).

untersuchte die Bromierung der Methylgruppe auch an anderen Aromaten. Vor kurzem wurde gezeigt, daß NBS bei der Bromierungsreaktion einen Polareffekt aufweist[5]. NBS wird immer häufiger sowohl als Oxydationsmittel als auch als Abbaureagens verwendet[6, 7, 8].

In der vorliegenden Arbeit studierten wir vorerst die Reaktion von NBS mit Salizylsäure, p-Hydroxybenzoesäure, Anthranilsäure, p-Aminobenzoesäure und Phenylessigsäure. Außer Phenylessigsäure, die in wäßriger Lösung zu Benzaldehyd abgebaut wird, werden alle anderen Säuren im Kern bromiert. Aus äquimolaren Mengen von Salizylsäure und NBS erhält man in CCl_4-Lösung ein Additionsprodukt von 5-Bromsalizylsäure und Salizylsäure. Wird jedoch die Reaktionszeit verlängert und die Menge von NBS verdoppelt, so erhält man 4,5-Dibromsalizylsäure. In beiden Fällen wurde Succinimid als Endprodukt isoliert. p-Hydroxybenzoesäure ergibt unter ähnlichen Bedingungen 3,5-Dibrom-4-hydroxybenzoesäure. Anthranilsäure und p-Aminobenzoesäure wurden zu 4,5-Dibromanthranilsäure bzw. zu 2-Brom-4-aminobenzoesäure bromiert. Die Bromierung derartiger Säuren gestaltete sich früher schwierig und sehr zeitraubend[9, 10, 11].

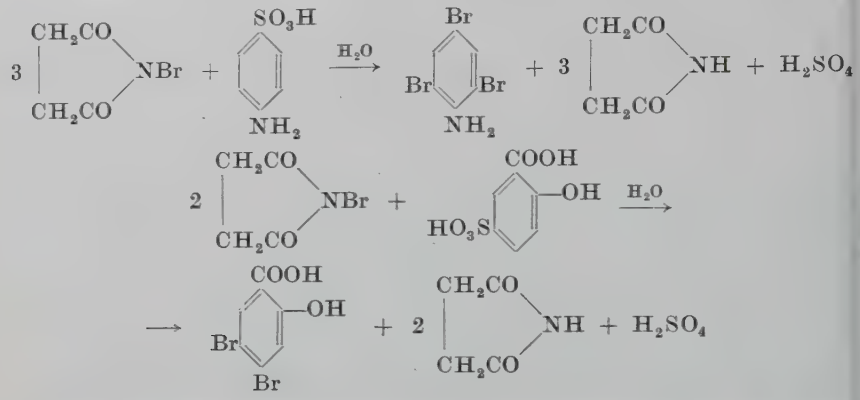
Aus Thiosalizylsäure konnten wir mit NBS in CCl_4-Lösung das Disulfid erhalten. Dieses Disulfid wurde insbesondere durch Molgewichtsbestimmung identifiziert.



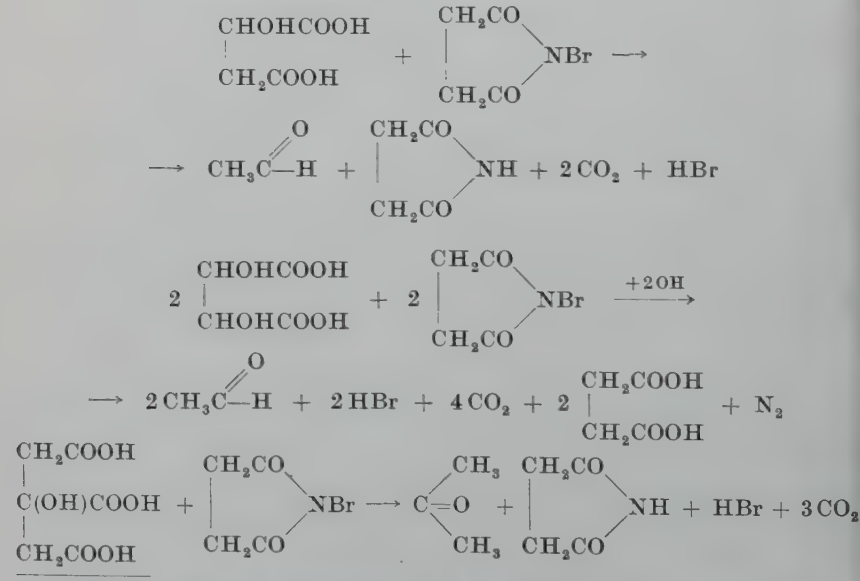
Der Ersatz von Sulfogruppen durch Halogene wurde bereits von *Datta* und *Mitter*[12] beschrieben. Diese Autoren konnten die Regel aufstellen, daß nur bei Verbindungen mit Hydroxylgruppen im Kern eine Substitution der Sulfogruppen durch Brom eintritt. Wir untersuchten

[5] *J. E. Corey*, J. Amer. Chem. Soc. **75**, 2256 (1953).
[6] *M. Z. Barakat* und *G. Moussa*, J. Pharm. Pharmacol. **4**, 115, 582 (1952).
[7] *M. Z. Barakat* und *M. F. Abdel-Wahab*, Analyt. Chemistry **26**, 1973 (1954); **27**, 536 (1955).
[8] *M. Z. Barakat* und *M. F. Abdel-Wahab*, J. Amer. Chem. Soc. **75**, 5731 (1953); **77**, 1670 (1955).
[9] *H. Stephens* und *E. Champon*, J. Chem. Soc. London **127**, 1791 (1925).
[10] *P. Kausch*, J. prakt. Chem. **51**, 210 (1895).
[11] *R. Lesser* und *R. Weiß*, Ber. dtsch. chem. Ges. **46**. 393 (1913).
[12] *R. Datta* und *R. Mitter*, J. Amer. Chem. Soc. **43**, 303 (1921); **41**, 2028 (1919).

die Bromierung von Sulfanilsäure und Sulfosalizylsäure mittels NBS in wäßriger Lösung. Dabei treten 2,4,6-Tribromanilin bzw. 4,5-Dibromsalizylsäure als Reaktionsprodukte auf. In den wäßrigen Lösungen wurde Schwefelsäure nachgewiesen.



Phenylessigsäure setzt sich mit NBS zu Benzaldehyd um. Die Reaktion wurde in dem Apparat durchgeführt, wie er von *Schönberg* und Mitarbeitern[13] beschrieben wurde. Im gleichen Apparat wurde NBS mit Äpfelsäure, Weinsäure und Zitronensäure destilliert, wobei Acetaldehyd bzw. Aceton erhalten wurden.



[13] *A. Schönberg, R. Moubascher* und *A. Moustafa*, J. Chem. Soc. London **1948**, 176.

Sowohl aus Acetanilid ($R = CH_3$) als auch Benzanilid ($R = C_6H_5$) erhielten wir mit NBS das entsprechende p-Bromanilid.

$$C_6H_5NHCOR + (CH_2CO)_2NBr \rightarrow BrC_6H_4NHCOR + (CH_2CO)_2NH.$$

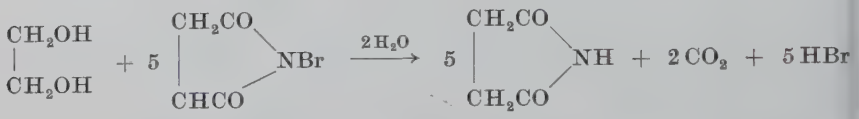
Die Bromierung mehrwertiger Phenole, z. B. Brenzkatechin und Resorcin, erfolgt unter Bildung von 4,5-Dibrombrenzkatechin und 2,4,6-Tribromresorcin. Anilin setzt sich in wäßriger Lösung mit NBS quantitativ zu 2,4,6-Tribromanilin um. In gleicher Weise reagiert es mit Bromwasser, jedoch ist NBS dem Bromwasser vorzuziehen. Aus o-Nitranilin und NBS wird beim Erhitzen in CCl_4 das 4-Brom-2-nitranilin erhalten. Während Diphenylamin mit NBS in CCl_4-Lösung 2,4,2′,4′-Tetrabromphenylamin ergibt, entsteht aus Triphenylamin mit NBS ein Monobromderivat.

Mehrwertige Alkohole, z. B. Äthylenglykol, Glycerin, Xylit, Sorbit, Mannit und Inosit, ergeben nur Kohlendioxyd und Wasser, wenn sie

Tabelle 1

Ausgangsstoff	Lösungsmittel	Reaktionszeit in Stdn.	Ausbeute %	Reaktionsprodukt
Salizylsäure 1 : 1 ...	CCl_4	0,5	90	Additionsprodukt von 5-Bromsalizylsäure und Salizylsäure
Salizylsäure 1 : 2 ...	CCl_4	5	50	4,5-Dibromsalizylsäure
p-Hydroxybenzoesre.	CCl_4	1,5	76	3,5-Dibrom-4-hydroxybenzoesäure
Anthranilsäure	CCl_4	1	90	4,5-Dibromanthranilsäure
p-Aminobenzoesäure.	CCl_4	2	80	2-Brom-4-aminobenzoesäure
Thiosalizylsäure	CCl_4	15	60	Disulfid
Sulfosalizylsäure	H_2O	1	75	4,5-Dibromsalizylsäure
Sulfanilsäure	H_2O	0,25	95	2,4,6-Tribromanilin
Acetanilid	H_2O	1	68	p-Bromacetanilid
Benzanilid	H_2O	1	65	p-Brombenzanilid
Brenzkatechin	CCl_4	1	65	4,5-Dibrombrenzkatechin
Resorcin	CCl_4	0,25	92	2,4,6-Tribromresorcin
Anilin	H_2O	0,25	93	2,4,6-Tribromanilin
o-Nitranilin	CCl_4	2,5	90	4-Brom-2-nitranilin
Diphenylamin	CCl_4	2	60	2,4,2′,4′-Tetrabromdiphenylamin
Triphenylamin	CCl_4	3	50	x-Monobromtriphenylamin
Phenylessigsäure	H_2O	0,5	72	Benzaldehyd
Äpfelsäure	H_2O	0,25	60	Acetaldehyd
Weinsäure	H_2O	1	62	Acetaldehyd
Zitronensäure	H_2O	0,5	50	Aceton
Äthylenglykol	H_2O	1	100 ± 2	$CO_2 + H_2O$
Glycerin	H_2O	1	100 ± 2	$CO_2 + H_2O$
Xylit	H_2O	1	100 ± 2	$CO_2 + H_2O$
Sorbit	H_2O	1	100 ± 2	$CO_2 + H_2O$
Mannit	H_2O	1	100 ± 2	$CO_2 + H_2O$
Inosit	H_2O	1	100 ± 2	$CO_2 + H_2O$

im vorhin erwähnten Apparat mit NBS zur Reaktion gebracht werden[14]. Hier konnte kein Aldehyd oder Alken isoliert werden. NBS wurde dabei zu Succinimid und Bromwasserstoffsäure zerlegt. Der Abbau verläuft quantitativ. Er kann zur Bestimmung von Äthylenglykol und Glycerin herangezogen werden, indem das entstandene Kohlendioxyd maßanalytisch gemessen wird. Der Reaktionsgleichung soll hier an Hand der Umsetzung von Äthylenglykol mit NBS in wäßriger Lösung bei 100° erläutert werden:



Die Ausbeuten dieser Reaktionen sind in vorstehender Tabelle 1 zusammengefaßt.

Experimenteller Teil

A. Bromierung

1. Salizylsäure

1,38 g (0,01 Mol) Salizylsäure und 1,78 g (0,01 Mol) NBS wurden in 30 ml CCl_4 $^1/_2$ Std. unter Rückfluß erhitzt, heiß filtriert und der Rückstand aus Benzol umkristallisiert. Der Schmp. betrug 126°, er wurde durch Mischen mit Succinimid nicht erniedrigt. Das Filtrat wurde im Vak. eingedampft. Dieser Rückstand ergab nach dem Umkristallisieren aus Benzin (Sdp. 80 bis 100°) farblose Kristalle vom Schmp. 133°.

$C_7H_6O_3 \cdot C_7H_5O_3Br$. Ber. C 47,32, H 3,1, Br 22,53.
Gef. C 47,54, H 3,58, Br 22,07.

Hydrolyse des Additionsproduktes mit 10% NaOH und Neutralisieren mit Salzsäure ergibt einen in kaltem Wasser unlöslichen Niederschlag. Nach dem Umkristallisieren aus heißem Wasser erhält man Kristalle vom Schmp. 164°. Die Bestimmung des Mischschmp. mit 5-Bromsalizylsäure ergab keine Depression. Aus dem Filtrat des Hydrolysenproduktes erhält man Salizylsäure vom Schmp. 157°.

Der Versuch einer Synthese des Additionsproduktes aus Salizylsäure und 5-Bromsalizylsäure in CCl_4-Lösung unter Rückfluß war jedoch nicht erfolgreich.

Die gleiche Reaktion wurde mit 0,02 Molen NBS und einer Reaktionszeit von 5 Stdn. unter sonst gleichen Bedingungen durchgeführt. Wir erhielten eine Dibromverbindung.

$C_7H_4O_3Br_2$. Ber. C 28,37, H 1,35, Br 53,73.
Gef. C 28,37, H 1,49, Br 53,99.

Mischschmp. mit 4,5-Dibromsalizylsäure 216°, mit $FeCl_3$ erhielt man Violettfärbung.

[14] *R. Moubascher* und *A. Sina*, J. Biol. Chem. **180**, 681 (1949).

2. p-Hydroxybenzoesäure

Eine Lösung von 1,35 g (0,01 Mol) p-Hydroxybenzoesäure und 1,78 g (0,01 Mol) NBS in 100 ml CCl_4 wurde $1^1/_2$ Stdn. unter Rückfluß erhitzt, das Reaktionsprodukt heiß filtriert und der Rückstand aus Benzol umkristallisiert. Der Mischschmp. mit Succinimid war 126°. Das Filtrat wurde in der Kälte nochmals filtriert und der erhaltene Rückstand aus Äthanol umkristallisiert. Schmp. 266° (Zers.).

$C_7H_4O_3Br_2$. Ber. C 28,37, H 1,35, Br 54,04.
Gef. C 27,86, H 1,64, Br 53,84.

Der Mischschmp. mit 3,5-Dibrom-4-hydroxybensoesäure zeigte keine Erniedrigung, die $FeCl_3$-Reaktion war positiv.

3. Anthranilsäure

Eine Lösung von 1,37 g (0,01 Mol) Anthranilsäure und 1,78 g (0,01 Mol) NBS in 30 ml CCl_4 wurde unter Rückfluß 1 Std. erhitzt. Die heiße Lösung wurde vom Succinimid filtriert, das Succinimid aus Benzol umkristallisiert. Mischschmp. keine Depression. Nach dem Erkalten wurde erneut filtriert und der Filtrierrückstand aus Äthanol umkristallisiert. Der Mischschmp. mit 4,5-Dibromanthranilsäure zeigt keine Verminderung. Schmp. 226 bis 228°.

$C_7H_5O_2NBr_2$. Ber. C 28,47, H 1,69, N 4,74, Br 54,23.
Gef. C 28,85, H 1,78, N 4,60, Br 53,81.

Diazotierung und Kupplung mit β-Naphthol zeigte die Anwesenheit der Aminogruppen an.

4. p-Aminobenzoesäure

1,37 g (0,01 Mol) p-Aminobenzoesäure und 1,78 g (0,01 Mol) NBS wurden in 30 ml CCl_4 gelöst, 2 Stdn. am Wasserbad unter Rückfluß erhitzt, heiß filtriert und der Rückstand aus Benzol rekristallisiert. Schmp. 126°. Der Mischschmp. mit Succinimid zeigte keine Depression. Das erkaltete Filtrat wurde abermals filtriert. Die erhaltenen farblosen Kristalle wurden nach Umkristallisation aus heißem Wasser als 2-Brom-4-aminobenzoesäure Schmp. 204° (Zers.) identifiziert.

$C_7H_7NO_2Br$. Ber. C 38,88, H 2,80, N 6,48, Br 37,00.
Gef. C 38,87, H 2,90, N 6,37, Br 37,42.

Mischschmp. mit 2-Brom-4-aminobenzoesäure zeigte keine Depression.

5. Thiosalizylsäure

1,54 g (0,01 Mol) Thiosalizylsäure und 1,78 g (0,01 Mol) NBS wurden in 30 ml CCl_4 gelöst, am Wasserbad unter Rückfluß 15 Stdn. erhitzt und filtriert. Der Rückstand wurde mit heißem Chloroform extrahiert und heiß filtriert. Die erkaltete Chloroformlösung wurde filtriert, das erhaltene Succinimid wie vorher umkristallisiert und identifiziert. Der Extraktionsrückstand wurde aus Eisessig umkristallisiert. Schmp. 296°.

$C_{14}H_{10}S_2O_4$. Ber. C 54,9, H 3,26, S 20,92, M. G. 306.
Gef. C 54,3, H 3,96, S 20,5, M. G. 303.

6. Sulfosalizylsäure

Eine Lösung von 2,19 g (0,01 Mol) Sulfosalizylsäure und 1,78 g (0,01 Mol) NBS in 15 ml Wasser wurde 1 Std. am Wasserbad unter Rückfluß erhitzt und heiß filtriert. Nach dem Abkühlen erhielt man Kristalle, die nach dem Umkristallisieren aus heißem Wasser einen Schmp. von 218° zeigten.

$C_7H_4O_3Br_2$. Ber. C 28,37, H 1,35, Br 54,04.
Gef. C 28,49, H 1,41, Br 54,34.

Der Mischschmp. mit 4,5-Dibromsalizylsäure zeigte keine Erniedrigung. Im Filtrat wurde Sulfat als Bariumsulfat nachgewiesen und Succinimid isoliert.

7. Sulfanilsäure

In einem 100-ml-Rundkolben wurden 1,73 g (0,01 Mol) Sulfanilsäure und 1,78 g (0,01 Mol) NBS in 50 ml Wasser unter Rühren und Erwärmen gelöst. Nach dem Abkühlen wurde filtriert und der Rückstand aus Wasser umkristallisiert. Schmp. 119 bis 120°.

$C_6H_4NBr_3$. Ber. C 21,81, H 1,21, N 4,24, Br 72,72.
Gef. C 22,03, H 1,41, N 4,33, Br 72,93.

Der Mischschmp. mit 2,4,6-Tribromanilin zeigte keine Depression. Die Aminogruppe wurde durch Diazotieren und Koppeln mit β-Naphthol nachgewiesen. Die Abwesenheit von Schwefel ergab sich aus der negativen *Lassaigne*-Probe.

Die Mutterlauge enthielt Sulfat und Succinimid. Succinimid erhält man durch Eindampfen im Vakuum und Umkristallisieren aus Benzol.

8. Acetanilid

Eine Lösung von 1,35 g (0,01 Mol) Acetanilid und 1,78 g (0,01 Mol) NBS in 50 ml Wasser wurde am Wasserbad unter Rückfluß erwärmt. Nach 1 Std. wurde gekühlt, filtriert und aus wäßr. Alkohol umkristallisiert. Schmp. 169°.

C_8H_8ONBr. Ber. C 44,86, H 3,74, N 6,54, Br 36,91.
Gef. C 44,87, H 3,90, N 6,38, Br 37,09.

Der Mischschmp. mit p-Bromacetanilid zeigte keine Depression. Das Filtrat wurde eingeengt (5 ml) und der Rückstand als Succinimid identifiziert.

9. Benzanilid

1,97 g (0,01 Mol) Benzanilid und 1,78 g (0,01 Mol) NBS wurden, wie bei Acetanilid beschrieben, behandelt. Es entstand p-Brombenzanilid vom Schmp. 202 bis 204° und Succinimid.

$C_{13}H_{10}NOBr$. Ber. C 56,52, H 3,62, N 5,07, Br 28,58.
Gef. C 56,29, H 4,12, N 4,85, Br 28,81.

Der Mischschmp. mit p-Brombenzanilid zeigte keine Depression.

10. Brenzkatechin

Eine Lösung von 1,1 g (0,01 Mol) Brenzkatechin und 1,78 g (0,01 Mol) NBS in 60 ml CCl_4 wurde unter Rückfluß erhitzt. Nach 1 Std. wurde filtriert

und die erhaltene schwarze Masse aus Benzol umkristallisiert. Schmp. 122 bis 124°. Der Mischschmp. mit 4,5-Dibrombrenzkatechin zeigte keine Depression.

11. Resorcin

1,1 g (0,01 Mol) Resorcin und 1,78 g (0,01 Mol) NBS wurden, wie bei Brenzkatechin beschrieben, 15 Min. behandelt. Wir erhielten nach einmaligem Umkristallisieren aus Wasser 2,4,6-Tribromresorcin. Schmp. 110 bis 112°.

$C_6H_3O_2Br_2 \cdot H_2O$. Ber. C 19,7, H 1,37, Br 65,78.
Gef. C 19,94, H 1,64, Br 66,08.

Der Mischschmp. mit der Vergleichssubstanz zeigte keine Depression. Aus der Mutterlauge wurde Succinimid isoliert.

12. Anilin

In einem 100-ml-Rundkolben wurden 0,92 g (0,01 Mol) Anilin und 5,34 g (0,03 Mol) NBS mit 20 ml Wasser unter Schütteln erhitzt. Nach 15 Min. wurde gekühlt. abgesaugt und aus Wasser umkristallisiert. Schmp. 119°.

$C_6H_4NBr_3$. Ber. C 21,81, H 1,21, N 4,24, Br 72,72.
Gef. C 22,03, H 1,41, N 4,33, Br 72,22.

Der Mischschmp. mit 2,4,6-Tribromanilin ergab keine Depression. Aus dem Filtrat wurde Succinimid isoliert. Diazotierung und Kupplung mit β-Naphthol war positiv.

13. o-Nitranilin

1,38 g (0,01 Mol) o-Nitranilin und 1,78 g (0,01 Mol) NBS wurden in 50 ml CCl_4 gelöst und 2,5 Stdn. am Wasserbad unter Rückfluß erwärmt. Nach Filtration erhielten wir Succinimid. Das Filtrat wurde auf 20 ml eingeengt, gekühlt und die erhaltenen gelben Kristalle aus Wasser umkristallisiert. Schmp. 110°.

$C_6H_5O_2N_2Br$. Ber. C 33,13, H 2,30, N 12,9, Br 36,88.
Gef. C 33,06, H 2,31, N 12,91, Br 36,2.

Der Mischschmp. mit 4-Brom-2-nitranilin ergab keine Depression. Diazotierung und Kupplung mit β-Naphthol war positiv.

14. Diphenylamin

1,696 g (0,01 Mol) Diphenylamin und 1,78 g (0,01 Mol) NBS wurden in 50 ml CCl_4 2 Stdn. unter Rückfluß erhitzt und vom Succinimid filtriert. Aus dem Filtrat erhielten wir nach dem Einengen farblose Kristalle, die nach dem Umkristallisieren aus Chloroform/Alkohol einen Schmp. von 182° zeigten.

$C_{12}H_7NBr_4$. Ber. C 29,69, H 1,44, N 2,89, Br 65,98.
Gef. C 29,34, H 1,26, N 2,86, Br 65,89.

Der Mischschmp. mit 2,4,2′,4′-Tetrabromphenylamin ergab keine Depression.

15. Triphenylamin

2,45 g (0,01 Mol) Triphenylamin und 1,78 g (0,01 Mol) NBS wurden 3 Stdn. wie bei Diphenylamin beschrieben, behandelt und Succinimid wie

üblich isoliert. Das Filtrat ergab ein Monobromtriphenylamin. Schmp. 94 bis 96°.

$C_{18}H_{14}NBr$. Ber. C 68,66, H 4,32, N 4,32, Br 24,09.
Gef. C 68,58, H 4,32, N 4,20, Br 24,09.

B. Abbau

1. Phenylessigsäure

1,36 g (0,01 Mol) Phenylessigsäure und 3,56 g (0,02 Mol) NBS wurden in 50 ml Wasser gelöst und im *Schönberg*-Apparat[13] unter Rückfluß im CO_2-Strom destilliert. Nach 20 Min. Reaktionszeit sammelten sich in der Vorlage, die 0,6 g 2,4-Dinitrophenylhydrazinsulfat in 20 ml Alkohol enthielt, gelborange Kristalle. Aus Äthylacetat umkristallisiert, erwiesen sie sich als Benzaldehyd-2,4-dinitrophenylhydrazon. Schmp. 239°. Mischschmp. mit der Vergleichssubstanz zeigte keine Depression.

2. Mehrbasische Oxysäuren

Jeweils 1 g von Äpfelsäure, Weinsäure und Zitronensäure wurden in 50 ml destilliertem Wasser mit 2 g NBS, wie oben beschrieben, behandelt und die entstandenen Aldehyde aufgefangen. Aus Äpfelsäure entstand Acetaldehyd-2,4-dinitrophenylhydrazon. Weinsäure ergibt dasselbe Produkt, Zitronensäure Aceton-2,4-dinitrophenylhydrazon. Alle diese Ketone und Aldehyde wurden durch Schmp. und Mischschmp. ihrer 2,4-Dinitrophenylhydrazone identifiziert.

Die gleichen Versuche wurden wiederholt, die Gase aber in Kalkwasser und dann in mit verd. Salpetersäure angesäuerte Silbernitratlösung eingeleitet. Das Kalkwasser wurde durch Kalziumkarbonatbildung getrübt und in der Silbernitratlösung bildete sich ein gelber Niederschlag von Silberbromid.

3. Mehrwertige Alkohole

Äthylenglykol, Glycerin, Xylit, Sorbit, Mannit und Inosit (1 g) werden in 50 ml destilliertem Wasser gelöst und mit 5 g NBS versetzt. Sie werden, wie bei den mehrbasischen Säuren beschrieben, destilliert. Die entstandenen Gase werden durch Kalkwasser, salpetersaure Silbernitratlösung, schwefelsaure Kaliumpermanganatlösung und zuletzt durch eine eisgekühlte Lösung von 2,4-Dinitrophenylhydrazin geleitet. Das Kalkwasser zeigt das Kohlendioxyd, die Silbernitratlösung HBr an. In der wäßr. Lösung wurde Succinimid wie folgt isoliert: Die Lösung wurde im Vak. eingedampft, der Rückstand aus Benzol umkristallisiert. Schmp. 126°. Der Mischschmp. zeigte keine Depression.

C. Bestimmung von Glycerin und Äthylenglykol

In das Kölbchen *A* (Abb. 1) wurde eine Lösung von Äthylenglykol bzw. Glycerin eingebracht. 1 g festes umkristallisiertes NBS wurde zugesetzt. Durch das Kölbchen *B* wurde ein Strom von CO_2-freier Luft geleitet (zirka 500 ml), dann mittels einer Mikrobürette, die mit einem Natronkalkrohr verschlossen wurde, 5 ml einer 0,1 n Bariumhydroxydlösung zugesetzt. Beide Kölbchen wurden nun rasch mit dem Apparat verbunden und der Apparat darauf durch den Hahn *C* $^1/_2$ Std. lang mit einer Hochvakuumpumpe evakuiert. Dann wurde Hahn *C* geschlossen, der Apparat zu drei Viertel seiner Länge in ein siedendes Wasserbad getaucht und hier $^1/_4$ Std.

unter öfterem Schütteln belassen. Danach wurde Kölbchen B in Eiswasser gekühlt, während A weiter im Wasserbad blieb. Nach 10 Min. ist der größte Teil der Flüssigkeit in das Kölbchen B destilliert. Nachdem der Apparat ausgekühlt ist, läßt man durch Hahn C CO_2-freie Luft ein. Kolben B wird abgezogen, ein Tropfen Phenolphthaleinlösung zugesetzt und sofort mit 0,1 n HCl titriert.

Berechnung

1. Äthylenglykol:

$$(B - P) \cdot N \cdot \frac{62}{4} = \text{mg Äthylenglykol.}$$

2. Glycerin:

$$(B - P) \cdot N \cdot \frac{92}{6} = \text{mg Glycerin.}$$

B ml verbrauchte Salzsäure zur Blindprobe; P ml verbrauchte Salzsäure zur Bestimmung; N Normalität der verwendeten Salzsäure.

Die nachfolgende Tabelle 2 zeigt die Ergebnisse einiger quantitativer Bestimmungen.

Tabelle 2

Substanz	Menge berechnet mg	mg gefunden	Fehler in %
Äthylenglykol	3,1	3,092	0,26
	3,22	3,19	0,90
	2,0	2,0	0,0
Glycerin	4,6	4,51	1,9
	4,0	4,04	1,0
	2,0	1,98	1,0
	4,6	4,63	0,61
	2,0	2,01	0,5

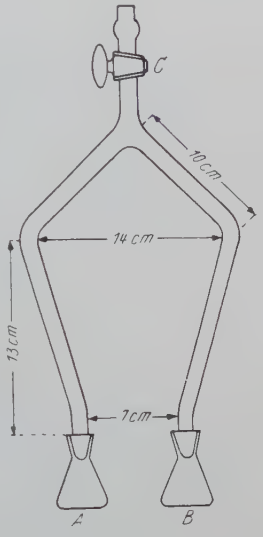


Abb. 1

Wir wollen Herrn Doz. Dr. *Hoffmann-Ostenhof* an dieser Stelle unseren Dank für sein reges Interesse an dieser Arbeit aussprechen.

Über das Vorkommen von Pipecolinsäure in tierischen Giften*

(Kurze Mitteilung)

Von

H. Michl

Aus dem II. Chemischen Institut der Universität Wien

(Eingegangen am 6. Mai 1957)

Die wirksamen Proteine der tierischen Gifte bauen sich nach den bisherigen Erfahrungen aus den gleichen Aminosäuren auf wie andere

* Herrn Prof. Dr. *F. Wessely* zum 60. Geburtstag ergebenst gewidmet.

Eiweißkörper[1]. Nur vereinzelt wurde auf das Vorliegen nicht identifizierter ninhydrinpositiver Stoffe hingewiesen[2, 3]. So beobachteten wir in einem Wespengift[1] (*Vespa germanica* Fabr.) und in den Hydrolysaten einiger Schlangengifte (*Bothrops jararaca* Wied, *Vipera ammodytes* L.) wiederholt eine Substanz, die bei der Papierchromatographie in Butanol-Essigsäure schneller und in Phenol etwa ebenso weit wie Prolin wandert. Mit Ninhydrin gab sie eine rotviolette, unbeständige Färbung, die sich deutlich von der anderer Aminosäuren unterscheidet.

Diese Substanz wurde mittels Papierchromatographie und Papierelektrophorese mit verschiedenen Testsubstanzen verglichen und zeigte das gleiche Verhalten und die gleichen Eigenschaften wie Pipecolinsäure.

Diese Iminosäure wurde bisher vor allem in pflanzlichem Material und in einigen Mikroorganismen aufgefunden[4, 5]. Ihr Vorkommen in tierischem Material ist auffallend und könnte eventuell durch eine Abspaltung von Ammoniak aus Lysin erklärt werden.

Experimenteller Teil

Als Untersuchungsmaterial wurden getrocknete, unter Stickstoff eingeschmolzene Schlangengifte verwendet (LD 50 des Jararaca-Giftes: 16 μg/g Maus; LD 50 des Sandotterngiftes 12 μg/g Maus[2, 6]). Das Wespengift gewann man durch Behandeln der getrockneten Giftapparate mit physiologischer Kochsalzlösung[1].

Die Hydrolyse erfolgte in üblicher Weise mit 6 n HCl 12 Stdn. lang in einer Kapillare, die Papierchromatographie unbehandelter oder mit Perameisensäure oxydierter Proben mit Phenol-3% Ammoniak in der ersten (R_f-Werte: Pipecolinsäure 0,87, Prolin 0,85) bzw. mit Butanol-Eisessig-Wasser 4 : 1 : 5 in der zweiten Richtung (R_f Pipecolinsäure 0,36, Prolin 0,25). Entwickelt wurde mit 0,2% butanolischer Ninhydrinlösung.

Die Papierelektrophorese führte man bei Spannungsgefällen von etwa 50 V/cm in Ameisensäure-Essigsäure bzw. Pyridin-Essigsäurepuffern aus. Natürliche oder synthetische Pipecolinsäure wandert mit Threonin und unterscheidet sich dadurch scharf von Piperidin, das sich bei der Papierchromatographie ähnlich wie Pipecolinsäure verhält.

Die Pipecolinsäure wurde durch Hydrierung von Picolinsäure hergestellt[7, 8].

---

[1] *E. Kaiser* und *H. Michl*, Biochemie der tierischen Gifte. Wien. 1957.
[2] *H. Michl*, Mh. Chem. **85**, 1240 (1954).
[3] *N. Muic* und *M. Piantanida*, Z. physiol. Chem. **299**, 6 (1955).
[4] *J. K. Miettinen*, Ann. Acad. Sci. Fennicae, Ser. A Nr. 58 (1954).
[5] *H. Musso*, Angew. Chem. **68**, 313 (1956).
[6] Für die Überlassung dieser Gifte sind wir Herrn Prof. Dr. *Dorival da Fonseca Ribeiro* vom Institut Butantan (São Paulo) und der Fa. Sanabo, Wien, zu großem Dank verpflichtet.
[7] *G. R. Clemo* und *G. R. Ramage*, J. Chem. Soc. London **1931**, 440.
[8] *R. I. Morrison*, Biochemic. J. **53**, 474 (1953).

Zur Darstellung von Aryl-N-D-fruktosiden*

(Kurze Mitteilung)

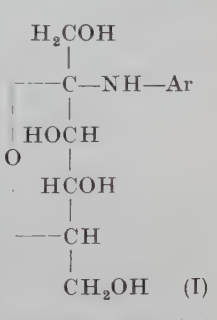
Von

Fl. Knotz

Aus dem Institut für Organische und Pharmazeutische Chemie der Universität Graz

(Eingegangen am 31. Mai 1957)

Im Gegensatz zur Glukose, die häufig als Baustein von Glykosiden und Kohlehydraten auftritt, ist die Zahl der bekannten Fruktoside verhältnismäßig gering. Auch N-D-Fruktoside sind nur wenige synthetisiert worden, wie: Anilin-[1], p-Phenetidin-[2], p-Toluidin-[3], p-Aminophenol-[4] und p-Anisidin[5]-N-D-Fruktosid.



(I)

Zur Herstellung dieser Verbindungen wird Fruktose mit den entsprechenden Aminen in methyl- oder äthylalkohol. Lösung unter Zusatz von geringen Mengen Ammonchlorid[2] oder Zinkchlorid[4, 5] (bzw. salzsaure Salze der zur Reaktion verwendeten Amine[6]) in der Siedehitze umgesetzt. Zur Isolierung wird im Vakuum konzentriert; aus dem sirupösen Rückstand kristallisieren bei längerem Stehen im Kühlschrank die gesuchten N-D-Fruktoside aus. Die Rohausbeuten sind verhältnismäßig gering, sie betragen 15 bis 25%.

Wie ich fand, läßt sich die N-Fruktosidbildung durch Verwendung von Phosphoroxychlorid, Phosphorsäureesterchloriden oder Borsäure usw. als Reaktionsmittel wesentlich vereinfachen. Bei Zusatz von geringen Mengen dieser Stoffe tritt zwar keine Erhöhung der Ausbeute ein, jedoch kristallisieren die N-Fruktoside mit unveränderter Fruktose schon beim Verdunsten des Lösungsmittels bei Zimmertemperatur aus. Die Trennung von unverbrauchtem Ausgangszucker läßt sich durch Behandeln mit Wasser leicht durchführen. Da auch Borsäure, Benzoesäure, Chloressigsäure und Dianilidophosphorsäure wirksam sind, trifft anscheinend die von *R. Kuhn*[7] geäußerte Annahme, daß die Chlorhydrate der Amine

* Herrn Prof. Dr. *F. Wessely* in Verehrung zum 60. Geburtstag!

[1] *B. Sorokin*, Ber. dtsch. chem. Ges. **19**, 513 (1886); J. prakt. Chem. **37**, 292 (1888).
[2] *R. Kuhn* und *L. Birkhofer*, Ber. dtsch. chem. Ges. **71**, 625 (1938).
[3] *A. Inoue*, J. Agric. Chem. Soc. Japan **22**, 70 (1948).
[4] *B. Helferich* und *W. Portz*, Ber. dtsch. chem. Ges. **86**, 610 (1953).
[5] *B. Helferich* und *W. Portz*, Ber. dtsch. chem. Ges. **86**, 611 (1953).
[6] *C. P. Barry* und *J. Honeyman*, J. Chem. Soc. London **1952**, 4147.
[7] *R. Kuhn* und *L. Birkhofer*, Ber. dtsch. chem. Ges. **71**, 621 (1938).

als Zwischenprodukte bei der N-Glykosidbildung anzusehen sind, auch auf Salze anderer Säuren zu.

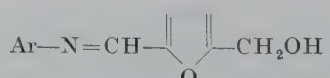
Um die günstigsten Bedingungen zu ermitteln, wurde einerseits die Reaktionsdauer, anderseits die Reaktionsmittelmenge variiert. Reihenversuche mit Anilin ergaben, daß die beste Ausbeute bei gleichbleibender Reaktionsdauer (90 Min.) und Verwendung von 14 bis 20 mg Kondensationsmittel bei Ansätzen von 6 g Fruktose zu 3,1 g Anilin erzielt wird. Geringere bzw. größere Zusätze haben eine Ausbeuteverminderung zur Folge, wenn die Reaktionszeit 90 Min. beträgt. Wird hingegen eine größere Menge des Kondensationsmittels verwendet, tritt eine wesentliche Erhöhung der Ausbeute dann ein, wenn die Erhitzungsdauer stark (auf 3 bis 10 Min.) verkürzt wird. Am günstigsten erwies sich bei diesen Versuchen eine Menge von 0,1 Mol des Kondensationsmittels auf 1 Mol Fruktose. Die höchsten Ausbeuten betrugen 40 bis 50% ziemlich reines, von Fruktose befreites Rohprodukt.

Ähnlich günstige Ergebnisse konnten auch bei der Umsetzung anderer Amine (p-Phenetidin, p-Anisidin und p-Toluidin) unter Einhaltung obiger Bedingungen erzielt werden.

Nach *C. P. Barry* und *J. Honeyman*[6] soll bei der Darstellung des Anilin-N-D-fruktosids bei Verwendung von Anilinchlorhydrat als Reaktionsmittel eine Ausbeute von 70% erhalten werden. Wiederholte Versuche nach den Angaben der genannten Autoren lieferten aber nur eine 17%ige Ausbeute. Es ist anzunehmen, daß *C. P. Barry* und *J. Honeyman* ein stark fruktosehaltiges Rohprodukt in Händen hatten.

Außer mit den eben genannten Aminen versuchte ich auch, mit einer Reihe anderer (Xylidin, α-Aminonaphthalin, Benzylamin, Cyclohexylamin, Sulfanilamid, Sulfathiazol und Anästhesin) eine N-Fruktosidbildung auf die geschilderte Art zu erreichen. Mit diesen Verbindungen verliefen jedoch alle Versuche negativ. Vielleicht sind für das Mißlingen ähnliche Ursachen, wie sie *F. Micheel* und *B. Schleppinghoff*[8] für das Nichteintreten von *Amadori*-Umlagerungen annehmen, maßgeblich.

Bei weiteren Versuchen konnte gefunden werden, daß bei gleichzeitiger Einwirkung von Fruktose auf salzsaure Amine mit Phosphoroxychlorid als Kondensationsmittel nicht Fruktoside, sondern *Schiff*sche



(II)

Basen des 5-Hydroxymethyl-furfurols II entstehen. Hierüber soll demnächst berichtet werden.

[8] Ber. dtsch. chem. Ges. **89**, 1703 (1956).

Experimenteller Teil

Mikroanalysen: *H. Biemann*

Anilin-N-D-fruktosid

a) 6 g Fruktose und 3,1 g Anilin, aufgeschlemmt in 30 ccm absol. Alkohol, werden nach Zugabe von 0,0143 g $POCl_3$ am kochenden Wasserbad $1^1/_2$ Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Beim Anreiben in einer Kristallisierschale kristallisiert nach einigen Stunden das Anilin-N-D-fruktosid gemeinsam mit nicht umgesetzter Fruktose aus. Der scharf abgesaugte Kristallbrei wird mit wenig Alkohol gewaschen und die Fruktose durch Behandlung mit etwas Wasser abgetrennt. Nach Umkristallis. des Rückstandes aus absol. Alkohol glänzende, farblose Platten, Schmp. 152 bis 153° (Zers.). Ausbeute 1,70 g (20% d. Th.).

$[\alpha]_D^{20} = -196{,}7°$ in Pyridin ($c = 1$); $[\alpha]_D^{20} = -201{,}1°$ in Alkohol ($c = 1$).

b) Reaktionsansatz: 4 g Anilin, 6 g Fruktose in 30 ccm absol. Alkohol; 0,1 Mol Kondensationsmittel pro Mol Fruktose. Die Reaktionszeit wird vom Siedebeginn des Lösungsmittels an gerechnet. Aufarbeitung wie unter a angegeben, jedoch kristallisieren bei guten Ausbeuten die Reaktionsprodukte bereits aus der warmen Lösung aus.

Beispiele:

Kondensationsmittel	Reaktionszeit Min.	Ausbeute
H_3BO_3	3	5,25 g (61,76% d. Th.)
$(C_2H_5O)_2POCl$	8	4,05 g (47,65% d. Th.)
$POCl_3$	3	4,00 g (47,0% d. Th.)
C_6H_5COOH	30	2,30 g (27 0% d. Th.)
$ClCH_2COOH$	10	3,80 g (44,7% d. Th.)
$(C_6H_5NH)_2POOH$	5	3,70 g (43,5% d. Th.)

p-Phenetidin-N-D-fruktosid

Eine Suspension von 6 g Fruktose und 6 g p-Phenetidin in 30 ccm absol. Äthanol wird nach Zusatz von 0,54 g $(C_2H_5O)_2POCl$ 3 Min. auf dem Wasserbad unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Aufarbeitung wie unter a, jedoch läßt sich beim Stehen über Nacht aus der alkohol. Mutterlauge ein zweites Kristallisat gewinnen. Ausbeute 4,85 g (48,6% d. Th.).

Das aus Alkohol-Tierkohle umkristall. Rohprodukt schmilzt bei 140°. Mischschmp. mit Phenetidin-N-D-fruktosid nach *R. Kuhn*[2] zeigt keine Depression.

$[\alpha]_D^{20} = -179{,}8°$ in Pyridin ($c = 0{,}8$) (*R. Kuhn*[2] — 187°).

p-Anisidin-N-D-fruktosid

6 g Fruktose und 5 g p-Anisidin werden, wie bei der Darstellung des Phenetidinfruktosids beschrieben, umgesetzt. Aufarbeitung wie üblich. Rohausbeute 4,76 g (50,1% d. Th.). Lange farblose Nadeln aus Alkohol-Tierkohle, Schmp. 141 bis 142° (Zers.).

$C_{13}H_{19}O_6N$. Ber. C 54,74, H 6,67, N 4,91.
Gef. C 55,09, H 6,86, N 4,87.

$[\alpha]_D^{20} = -195{,}5°$ in Pyridin ($c = 1{,}6$); *B. Helferich*[5]: $-165°$; Schmp. 152° (Zers.).

p-Toluidin-N-D-fruktosid

Ansatz: 6 g Fruktose und 4,6 g p-Toluidin werden, wie oben beschrieben, umgesetzt und aufgearbeitet. Rohausbeute 4,09 g (45,8% d. Th.).

Büschelige Stäbchen aus absol. Alkohol-Tierkohle, Schmp. 155 bis 156°.

$C_{13}H_{19}O_5N$. Ber. C 58,00, H 7,06, N 5,20.
Gef. C 58,30, H 7,22, N 5,20.

$[\alpha]_D^{20} = -190{,}4°$ in Pyridin ($c = 1$) (*C. P. Barry*[6] $-198{,}2°$; Schmp. 138°).

Für die Ausgangsstoffe danke ich der Laevosan-A. G., Linz (Chem.-pharmaz. Industrie, Franck u. Dr. Freudl), für die Förderung der Arbeiten dem Vorstand des Instituts, Herrn Prof. Dr. *A. Zinke*, bestens.

Über selbsttätige Autoxydationshemmung. II

(Kurze Mitteilung)

Von

E. Abel*

(Eingegangen am 18. März 1957)

Vor kurzem[1] habe ich in Autoxydation alkalischer Hydrazinlösung[2] einen Fall selbsttätiger Autoxydationshemmung aufgezeigt und habe darzulegen versucht, in welcher Weise sich hier solche Hemmung experimentell zu äußern vermag: der Verlauf der Abhängigkeit der Autoxydationsgeschwindigkeit von der Alkalikonzentration durchschreitet einen Maximalwert. In Anbetracht der wenig zahlreichen exakt-kinetischen Untersuchungen auf dem Gebiete der Autoxydation war ich bei Durchsicht der Literatur vorerst nur dieser einen Untersuchung begegnet, die die genannte Erscheinung klar nachweisen ließ. Nun sind mir inzwischen prinzipiell gleichartige Ergebnisse einer weiteren Experimentaluntersuchung bekannt geworden, und ich möchte hierüber, wenn auch nur in aller Kürze, berichten, zumal hier in Gegensatz zu dem vorerwähnten Fall nicht alkalisches, sondern — analytisch — saures System vorliegt und infolgedessen das aus dem Widerstreit entgegengesetzter Abhängigkeiten sich ergebende Extrem sich nicht als Maximum, sondern als Minimum auswirkt.

Es handelt sich um Autoxydation von Ferrochlorid in Essigsäure und Acetat (vornehmlich Kalziumacetat) enthaltender Pufferlösung[3].

* 63, Hamilton Terrace, London, N. W. 8.

[1] Mh. Chem. 88, 421 (1957).

[2] *E. C. Gilbert*, J. Amer. Chem. Soc. 51, 2744 (1929).

[3] *A. Chrétien* und *R. Rohmer*, Recherches sur l'oxydation par l'air des sels de fer bivalent, Ann. Chim. XI. Serie 18, 267 (1943).

Die in Hinblick auf die Autoxydationsgeschwindigkeit gegensätzlichen Einflüsse sind, wie in der oben erwähnten Arbeit, auch hier primär an OH^--Ion gebunden, sekundär aber im vorliegenden Falle, und zwar ersichtlicherweise in umgekehrter Richtung, an den jeweiligen Gehalt an Essigsäure, gleiche Pufferung durch Acetat vorausgesetzt. Ausgehend von reiner Acetatlösung wird bei Zusatz von Essigsäure *zunächst* die OH^--Ion-Katalyse[4] der Autoxydation zurückgedrängt, ohne daß die hierdurch eintretende Oxydationsverlangsamung überkompensiert würde durch die Oxydationsbeschleunigung, die der Zurückdrängung der reduktiven Funktion zwischenzeitlich gebildeten Wasserstoffsuperoxyds entstammt[5]; dieser letztere — beschleunigende — Einfluß vermag erst bei *höheren* Konzentrationen von Essigsäure zu überwiegen, und dann in steigendem Maße mit steigender Säurekonzentration. Auf diese Weise kommt es im Verlaufe der Abhängigkeit der Autoxydationsgeschwindigkeit vom CH_3COOH-Gehalt zu einem Geschwindigkeits*minimum*. Das nachfolgende Beispiel[6] illustriert dieses Verhalten.

$(FeCl_2) = 0{,}142$ Mol/l; $(Ca(CH_3COO)_2) = 0{,}36$ Mol/l.
50° C

(CH_3COOH) Mol/l	Betrag der Ferrosalzoxydation Prozente nach einer Reaktionsdauer von		
	1 Std.	2 Stdn.	3 Stdn.
0,0	78,2	87,1	90,7
1,19	71,4	84,3	89,3
2,50	65,0	81,4	87,2
3,68	68,2	82,9	87,0
5,47	74,3	84,3	88,9
7,20	80,0	87,1	91,4
9,50	87,5	92,1	95,0

Auf dem gleichen Effekt beruht der bemerkenswerte Befund der Autoren, wonach, unter sonst übereinstimmenden Verhältnissen, die Oxydationsgeschwindigkeit unter den vorliegenden Versuchsbedingungen mit *steigendem* Ferrosalzgehalt *abnimmt*[7]; die Ursache ist naheliegend: die reduktive Wirksamkeit von H_2O_2 ist der Ferriionkonzentration proportional, und daher tritt die — hemmende — Autoxydationsgegenreaktion

$$HO_2^- \rightarrow HO_2 + e \rightarrow H^+ + O_2 + 2\,e$$

[4] Daneben ist Cl^--Katalyse anzunehmen.

[5] Über weitere Details siehe die in Anm. 1 zitierte Publikation.

[6] Entnommen der graphischen Darstellung, l. c. S. 273, Fig. 4.

[7] Z. B. zu gleichem Zeitpunkte, von 92% des möglichen Oxydationsausmaßes zu nur 58% bei Steigerung des $FeCl_2$-Gehaltes von 0,071 auf 0,575 Mol/l [$(CH_3COOH) = 4{,}77$; $(CaAz_2)$ 0,36 Mol/l; Reaktionsdauer 2 Stdn.; 50° C].

in um so weitgehenderem Umfange in Erscheinung, je höher, ceteris paribus, die Konzentration an Ferrisalz zu werden vermag; der zeitliche Verlauf der Fe^{2+}-Oxydation weicht aus gleichem Grunde von Monomolarität erheblich ab.

Bei der Bedeutung, die gelegentlich auch in technischer Hinsicht der Aufoxydation von der Ferro- zur Ferristufe durch Luft oder Sauerstoff zukommt, verdient die in Rede stehende sehr sorgfältige und ausführliche Experimentaluntersuchung gewiß Beachtung; die vorliegende Notiz will auch diesem Zwecke dienen[8].

[8] Die seit langem bekannte Erscheinung [*J. W. McBain*, J. Physic. Chem. **5**, 623 (1901)], daß sich Ferrosulfat weit langsamer autoxydiert als Ferrochlorid — Wegfall von Chlorionkatalyse — wird von den Autoren bestätigt.

Bemerkungen zu neuerer Literatur über Autoxydation

(Kurze Mitteilung)

Von

E. Abel*

(Eingegangen am 20. Mai 1957)

I

Im Rahmen des mehrfach diskutierten Autoxydationsmechanismus[1], wonach dessen primärer Schritt in electron transfer an das O_2-Molekül bestehe, bei gleichzeitiger Anlagerung des seines Elektrons beraubten Elektronsenders X an die solcherart entstandene $\bar{O} \cdot O$-Gruppe, war vorauszusehen, daß es zu Anionkatalyse[2] der sich gemäß nachfolgendem Schema monomolar — und nicht anderenfalls bimolar — autoxydierenden Molgattung M dann kommen dürfte, wenn X ein nicht selbst der Autoxydation unterworfenes, im Sinne des genannten Primärschrittes reagierendes Anion A^- wäre:

$$O_2 + A^- \rightleftharpoons \bar{O} \cdot O \cdot A$$

$$\bar{O} \cdot O \cdot A + M \rightarrow M^+ + 2\,O^- + A$$

$$A + M \rightarrow M^+ + A^-.$$

In der Tat konnten Autoxydationsreaktionen aufgezeigt werden, in denen vor allem Hydroxylion, dann aber offenbar auch Sulfition, Bisulfition, Chlorion, Oxalatoion, Bithiosulfation, Phosphorsäure-Ion, Cyan-

* 63, Hamilton Terrace, London, N. W. 8.

[1] Siehe etwa Mh. Chem. **85**, 227 (1954); zusammenfassende Darstellung Z. Elektrochem. **59**, 903 (1955).

[2] Mh. Chem. **87**, 113 (1956). — Die zur Reduktion $O^- \rightarrow O^{2-}$ führenden weiteren $M \rightarrow M^+$-Oxydationsschritte seien der Kürze halber nicht verzeichnet.

on die Rolle von Katalysatoren spielen. Vergeblich indes suchte Ver-fasser nach Fällen, in denen dem Anion *Bisulfation* HSO_4^- eine ähnliche Rolle hätte zugeschrieben werden können. Nun aber gewährt, soweit ich sehe, eine jüngst erschienene, außerordentlich sorgfältige, aber meine Anteilnahme an diesen Fragen völlig übergehende Arbeit von *R. F. Huffman* und *N. Davidson*[3] über die „Kinetik der Ferroion-Sauerstoff-Reaktion in schwefelsaurer Lösung" einen in mehrfacher Hinsicht klärenden Einblick.

Bei *Raum*temperatur (30,5° C) führt Autoxydation von schwefelsaurem Ferro-Ammoniumsulfat[4] bei Steigerung des HSO_4^--Gehaltes[5] um das 40fache [$(Fe^{2+}) = 0{,}0200$ Mol/l[6]] bzw. um das 20fache [$(Fe^{2+}) = 0{,}0400$ Mol/l] nicht nur nicht zu Erhöhung, sondern zu Herabsetzung der Reaktionsgeschwindigkeit, ein Effekt wohl sekundärer Natur, der Veränderung der Substratzusammensetzung zuzuschreiben, der aber jedenfalls von dieser Seite her die Beantwortung unserer Fragestellung nicht zuläßt. Wesentlicher ist, daß dem Reaktionsverlauf, der unter diesen Verhältnissen praktisch zweiter Ordnung in bezug auf (Fe^{2+}) ist[7], immerhin ein bei großer Sorgfalt des Experiments eben noch faßbarer — fast könnte man sagen, kaum noch faßbarer — Weg parallel zu gehen scheint, auf dem die Reaktionsgeschwindigkeit in bezug auf (Fe^{2+}) *erster* Ordnung ist[8]; im Umfang des in Rede stehenden Mechanismus könnte immerhin dieser letztere Weg im Sinne einer (durch Nebenumstände verdeckten) außerordentlich geringfügigen Bisulfationkatalyse diskutiert werden.

Indessen liegen die Ergebnisse bei Raumtemperatur so sehr an der Grenze der Meßgenauigkeit, daß die Frage nach der Katalysatorfähigkeit von HSO_4^--Ion bei Autoxydationsvorgängen vorerst offen bliebe, wenn nicht Versuche bei *hoher* Temperatur (in Intervallen von 140 bis

---

[3] J. Amer. Chem. Soc. **78**, 4836 (1956).

[4] L. c., Tabelle III, Seite 4840.

[5] Da erfahrungsgemäß die katalysierende Funktion ganz vorzugsweise an einwertige Anionen gebunden ist, kommt in vorliegendem Zusammenhang ein anderes Ion als HSO_4^- wohl nicht in Frage.

[6] Analytischer Ferrosalzgehalt; $[SO_4^{2-}]_{\text{Mittel}} = 0{,}087$ Mol/l; die H^+-Ion-Konzentration variierte in den genannten Fällen um das 60- bzw. 30fache.

[7] Trotz bekanntlich sehr geringer Wahrscheinlichkeit trimolarer Reaktionen registrieren die Autoren unter Einbeziehung der O_2-Abhängigkeit die Umsetzung als trimolaren Vorgang:

$$2\,Fe^{2+} + O_2 \rightarrow 2\,Fe^{3+} + O_2^{2-}\,(H_2O_2),$$

und solche Trimolarität liegt auch näherer Diskussion im Sinne zweier „possible detailed models" zugrunde; siehe indessen die in Anm. 1 zitierten Publikationen.

[8] Die Autoren formulieren:

$$Fe^{2+} + O_2 \rightarrow Fe^{3+} + O_2^-\,(HO_2) \text{ bzw. } Fe^{2+} + O_2 \rightarrow Fe^{4+} + O_2^{2-}\,(H_2O_2).$$

180° C), ausgeführt in einer besonderen, hierfür geeigneten Apparatur, den letztgenannten, in bezug auf Fe^{2+} *monomolaren* Parallelweg mit zweifelloser Deutlichkeit hervortreten ließen. Den Autoren ist es geglückt, bei diesen hohen Temperaturen an zwischen 0,0010 und 0,0250 m gelegenen, molar schwefelsauren Ferro-Ammoniumsulfat-Lösungen einen Reaktionsdoppelweg mit Sicherheit festzustellen, *Autoxydation gleichzeitig erster und zweiter Ordnung in bezug auf* Fe^{2+}. Die betreffenden Geschwindigkeitskoeffizienten verhalten sich im genannten Temperaturbereich wie etwa 1 : 100[9].

Leider liegt seitens der Autoren unter diesen — offenbar recht sehr erschwerten — Versuchsbedingungen Variation der H_2SO_4- bzw. HSO_4^--Konzentration nicht vor; hält man jedoch an dem, wie ich glaube, bewährten Autoxydationsmechanismus fest, so wäre fallweise Anionkatalyse auch seitens des Bisulfations erstmalig nahegelegt; weitere Versuche in der angezeigten Richtung könnten zum Erweis führen und wären eine weitere Stütze für den entwickelten Mechanismus der Oxydation durch Sauerstoff bzw. Luft.

II

Auch eine zweite, kürzlich erschienene Arbeit über Autoxydation nimmt eigenartigerweise keinerlei Notiz von meinen mehrfachen Ausführungen zu diesem Thema: *J. Halpern* und *J. G. Smith*, „Kinetik der Oxydation von Uranium(IV) durch molekularen Sauerstoff in wäßriger perchlorsaurer Lösung“[10].

Für die Kinetik der bezüglichen Bruttoreaktion

$$2\,U^{4+} + O_2 + 2\,H_2O \rightarrow 2\,UO_2^{2+} + 4\,H^+$$

finden die Verfasser unter Berücksichtigung des Hydrolysegleichgewichtes

$$U^{4+} + H_2O \rightleftharpoons UOH^{3+} + H^+$$

$$-\frac{d(U^{4+})}{dt} = k\,[UOH^{3+}]\,[O_2] = \bar{k}\,\frac{[U^{4+}]\,[O_2]}{[H^+]},$$

und sie legen dieser Kinetik einen in „initiation“, „propagation“ und „termination“ sich teilenden Kettenmechanismus zugrunde, dessen Einzelschritte recht kompliziert sind. Demgegenüber lautet nach meinem Dafürhalten der Weg, auf welchem Sauerstoff in den Oxydationsvorgang eingreift, einfach

$$k;\quad O_2 + UOH^{3+} \rightarrow \bar{O}\cdot O\cdot UOH^{4+},$$

führend in geschwindigkeitsbestimmender Umsetzung unmittelbar, in

[9] Man beachte die Verschiedenheit der Dimensionen: $t^{-1}\cdot Atm.^{-1}$ bzw. $(Mol/l)^{-1}\cdot t^{-1}\cdot Atm^{-1}$.

[10] Canad. J. Chem. **34**, 1419 (1956); daselbst auch vorausgehende Literatur.

einem Schritte, von vier- zu sechswertigem Uran, und zwar in Beachtung des Gleichgewichtes

$$\overline{O} \cdot O \cdot UOH^{4+} + H^+ \rightleftharpoons HOO \cdot UOH^{4+}$$

zum Monosalz zwischen sechswertigem basischem Uranion und Wasserstoffsuperoxyd.

In schematischer Darstellung der Autoxydation $U^{4+} \rightarrow U^{6+}$ sind die („unendlich schnellen") Folgeschritte offenbar

$$HOO \cdot UOH^{4+} + H_2O \rightleftharpoons H_2O_2 + U(OH)_2^{4+}$$

$$H_2O_2 + UOH^{3+} \rightarrow UOH^{4+} + OH^- + OH$$

$$OH + UOH^{4+} \rightarrow UOH^{5+} + OH^- \rightarrow U(OH)_2^{4+},$$

oder etwa auch

$$\overline{O} \cdot O \cdot UOH^{4+} \rightarrow UOH^{5+} + 2\,O^-$$

$$UOH^{3+} + O^- \rightarrow UOH^{4+} + O^{2-}$$

$$UOH^{4+} + O^- \rightarrow UOH^{5+} + O^{2-}.$$

Eine eigenartige Rolle spielt Chlorion, sowohl hinsichtlich seiner Wirkung als in bezug auf seine Konzentrationsfunktion: es tritt selbst bei geringem Cl^--Ion-Zusatz *Verminderung* der Autoxydationsgeschwindigkeit ein. Die Verfasser machen hierfür Umsetzungen zwischen Cl^- und den Kettenträgern verantwortlich, die mir recht willkürlich scheinen. Ich selbst kann keine Deutung geben, doch möchte ich zur Diskussion stellen, ob nicht etwa Uranylchlorid Wasserstoffsuperoxyd katalytisch zu zersetzen vermag.

Bemerkung zur „Induktion" im alkalischen System Chromat—Arsentrioxyd—Sauerstoff

(Kurze Mitteilung)

Von

E. Abel*

(Eingegangen am 4. Juni 1957)

Ich setze „Induktion" zwischen Anführungszeichen, weil es mir trotz der ausführlichen und interessanten Darlegungen von *I. M. Kolthoff* und *M. A. Fineman*[1] fraglich erscheint, ob in dem im Titel genannten System in der Tat „induced reduction of oxygen by the CrO_4^{2-} —As_2O_3— couple" vorliegt.

* 63, Hamilton Terrace, London, N. W. 8.

[1] "Kinetics of the Reaction between Chromate and Arsenic Trioxide in alcaline medium. Induced Reduction of Oxygen by this Couple". J. Physic. Chem. **60**, 1383 (1956).

In Abwesenheit von Sauerstoff lautet die nach den Untersuchungen der Autoren praktisch bimolare Reaktion zwischen Chromat und arsenige Säure[2] (pH = 9,1)

$$2\,CrO_4^{2-} + 3\,AsO_2^- + 5\,H_2O \rightarrow 2\,Cr^{3+} + 3\,AsO_3^- + 10\,OH^-\,[3]$$

mit dem Verhältnis

$$\varphi = \frac{\Delta(AsO_3^-)}{-\Delta(CrO_4^{2-})} = 1{,}50\,[4].$$

In *Gegenwart* von Sauerstoff *erhöht* sich dieses Verhältnis, eine Erscheinung, die die Autoren dahin diskutieren, daß Chromation, als „Induktor", die Oxydation der arsenigen Säure (des „Aktors") durch Sauerstoff[5] (den „Akzeptor") *induziert*.

Indessen, zu einer andersartigen Stellungnahme gelangt man auf Grund der wohl bewährten Auffassung betreffend die Gestaltung des Primärschrittes bei Reduktion von Anionen der Sauerstoffsäuren; im vorliegenden Falle führt dieser zu dem Gleichgewicht[6]

$$CrO_4^{2-} + 2\,H_2O \rightleftharpoons CrO_2^{2+} + 4\,OH^-,$$

an das — in doppelter Anschreibung — sich Folgeschritte anreihen, die etwa in folgender Weise formuliert seien[7]:

$$2\,(CrO_2^{2+} + AsO_2^- \rightarrow CrO^{2+} + AsO_3^-)$$
$$CrO^{2+} + AsO_2^- \rightarrow Cr^{3+} + AsO_2 + O^{2-}$$
$$AsO_2 + CrO^{2+} \rightarrow Cr^{3+} + AsO_3^-$$
$$O^{2-} + H_2O \rightleftharpoons 2\,OH^-$$

$$2\,CrO_4^{2-} + 3\,AsO_2^- + 5\,H_2O \rightarrow 2\,Cr^{3+} + 3\,AsO_3^- + 10\,OH^-.$$

Ist nun eine der zwischenzeitlich gebildeten Reduktionsstufen des sechswertigen Chroms, z. B. CrO^{2+}, durch Sauerstoff oxydabel, zunächst zu CrO_2^{2+}, beziehungsweise im Wege der rechts → links-Gleichgewichtsverschiebung zu CrO_4^{2-},

---

[2] Arsentrioxyd sei, ohne Rücksichtnahme auf den tatsächlichen Molzustand, in der *Reinders*schen Schreibweise [*W. Reinders* und *S. I. Vles*, Rec. trav. chim. Pays-Bas **43**, 29 (1924)] als AsO_2^- angeschrieben; analoges gelte für Arsensäure (AsO_3^-). Siehe auch *E. Abel*, Mh. Chem. **85**, 467 (1954).

[3] Diesbezüglich sei die seitens der Autoren angegebene Formulierung übernommen.

[4] Die Autoren fanden im Durchschnitt dieses Verhältnis zu 1,46.

[5] Die Autoren bestätigten (siehe *Reinders* und *Vles*, l. c.) in weitem Umfange, daß arsenige Säure an sich durch Sauerstoff nicht oxydabel ist.

[6] Siehe Mh. Chem. **81**, 955 (1950).

[7] Eine gewisse Willkür in dieser Formulierung ist wohl nicht vermeidbar.

$$O_2 + OH^- \rightarrow^{8} \overline{O} \cdot O \cdot OH^{9}$$

$$^{10}\,\overline{O} \cdot O \cdot OH + 2\,CrO^{2+} \rightarrow 2\,CrO_2^{2+} + OH^-$$

$$2\,(CrO_2^{2+} + 4\,OH^- \rightarrow 2\,H_2O + CrO_4^{2-})$$

$$O_2 + 2\,CrO^{2+} + 8\,OH^- \rightarrow 2\,CrO_4^{2-} + 4\,H_2O,$$

so resultiert Rückoxydation zu Chromat, also relativ zu gebildeter Arsensäure *Minder*verbrauch an Chromat, das ist Erhöhung des Zahlenwertes des Verhältnisses φ, ohne daß es zu durch CrO_4^{2-} induzierter Oxydation von arseniger Säure durch Sauerstoff, also zu Übertragung des letzteren durch Chromation an Arsentrioxyd, käme; diesbezüglich läge also Induktion nicht vor; es wäre nicht die arsenige Säure, vielmehr eine der zwischen 6- und 3-Wertigkeit gelegenen Chromzwischenstufen, die mit Sauerstoff reagiert. Trifft die hier erörterte Auffassung zu, so ist Chromation nicht als Induktor anzusprechen, sondern als — gleichzeitig sich aufbrauchender — *Katalysator*[11] der $2\,AsO_2^- + O_2 \rightarrow$ $\rightarrow 2\,AsO_3^-$-Reaktion.

---

[8] Die Pfeile bedeuten Reaktionsrichtung ohne Rücksicht auf Gegenreaktion.

[9] Primärschritt der Autoxydation in alkalischem System; OH^--Ion-Katalyse.

[10] In bruttogemäßer Anschreibung.

[11] In Gegensatz hierzu sei an eine *tatsächliche* Induktion erinnert, an der arsenige Säure beteiligt ist: seitens sich an Luft oxydierenden Sulfits wird arsenige Säure zu Arsensäure mitoxydiert, und zwar mit dem konstanten Induktionsfaktor

$$\frac{\Delta(AsO_3^-)}{-\Delta(SO_3^{2-})} = 1{,}00$$

[*W. P. Jorissen*, Z. physik. Chem. **23**, 667 (1897); siehe auch *E. Abel*, die in Anmerkung 2 zitierte Arbeit].

Herausgeber: Akademie der Wissenschaften, Wien I, Dr.-Ignaz-Seipel-Platz 2, und Verein Österr. Chemiker, Wien I, Eschenbachgasse 9. — Verlag: Springer-Verlag, Wien I, Mölkerbastei 5. — Für den Inhalt verantwortlich: Prof. Dr. F. Galinovsky, Wien IX, Währingerstraße 38. Druck: Manzsche Buchdruckerei, Wien IX, Lustkandlgasse 52

Fortsetzung von der II. Umschlagseite

Seite

Abel, E. Bemerkung zur „Induktion" im alkalischen System Chromat-Arsentrioxyd-Sauerstoff. (Kurze Mitt.) 711

Ang, F. und **H. Mark.** Lösungseigenschaften isotaktischer Polymerer .. 427

Brukl, A. und **K. Rossmanith.** Die Bestimmung von Verunreinigungen in Samarium- und Europiumoxyden 569

Hayek, E. und **H. Schimann.** Chromatographisches Verhalten von Anionen auf Metalloxydsäulen 686

Hohn, H., V. Gutmann und **O. Sova.** Über Reaktionen kaltflüssiger Amalgame mit Gasen III. Umsetzungen mit Stickstoffmonoxyd.... 502

Hüttig, G. F., R. Reidlinger und **G. Glawitsch.** Über die Zwischenzustände bei der Bildung von Magnesiumaluminat aus Magnesiumoxyd und Aluminiumoxyd und bei der Bildung von Magnesiumferrit aus Magnesiumoxyd und Eisen(III)-oxyd, verfolgt mit der Hahnschen Emaniermethode 639

Nowotny, H. und **H. Huschka.** Untersuchungen der Teilsysteme: Aluminium-$TiSi_2$, -$ZrSi_2$, -$MoSi_2$- und -WSi_2 494

Patat, F. Über die Fermentpolymerisation. I 560

Polansky, O. Zu den Spektren aromatischer Azine. I. Berechnung der Energieterme des Benzalazins mit Hilfe der LCAO-MO-Methode 670

Schmid, H. und **M. G. Fouad.** Kinetik und Mechanismus der Diazotierung. XII. 631

Organische Chemie und Biochemie

Abdel, Wahab, M. F. und **M. Z. Barakat.** Die Verwendung von N-Bromsuccinimid bei Bromierungs- und Abbaureaktionen..... 692

Asinger, F., M. Thiel und **H. Baltz.** Über die Umsetzung von β-Aminoketonen mit Ammoniak und Oxogruppen enthaltenden Verbindungen zu 2,3,4,5-Tetrahydropyrimidinen 464

Bretschneider, H. und **H. Rogenhofer.** In 4-Stellung substituierte Derivate der 1,3-Dihydroxy-naphthoesäure-(2) 652

Helferich, B. und **D. Nachtsheim.** Über das Pikraminsäure-N-glucosid und einige seiner Derivate 460

Huisgen, R. und **V. Vossius.** Mittlere Ringe XII: Die intramolekulare Acylierung der ω-(p-Tolyl)-n-fettsäuren 517

Knotz, Fl. Zur Darstellung von Aryl-N-D-fruktosiden. (Kurze Mitt.) .. 703

Lautsch, W. und **E. Schröder.** Über Mesohämin-poly-phenylalanin-glutaminsäuren..... 432

Michl, H. Über das Vorkommen von Pipecolinsäure in tierischen Giften. (Kurze Mitt.) 701

Pirsch, J. Cyclische Monoäther von sphärischem Raumbau zur Kryoskopie 578

Pöhm, M. Vergleichende Untersuchungen der Alkaloide in den Samen, ausgekeimten Samen und Keimpflanzen des Goldregens (Cytisus laburnum)..... 597

Schlögl, K. Über Ferrocen-Aminosäuren und verwandte Verbindungen 601

Schnabel, E. und **H. Zahn.** Carbobenzoxy-L-nitrotyrosyl-glycyl-DL-alanin-benzylester 646

Schöberl, A. und **M. Kawohl.** Cyanidspaltungen an Cystaminderivaten 478

Fortsetzung auf der IV. Umschlagseite

IN STACKS
NOV

Fortsetzung von der III. Umschlagseite

Seite

Simonitsch, E., H. Frei und **H. Schmid.** Die Konstitution des Pachyrrhizins 541

Wiewiorowski, M., F. Galinovsky und **M. D. Bratek.** Über ein neues Lupinen-Alkaloid mit vierzehn Kohlenstoffatomen 663

Ziegler, E., U. Roßmann und **F. Litvan.** Zur Chemie des 4-Hydroxycumarins. IX. Mitt. 587

Zigeuner, G. und **K. Elbel.** Über die Struktur der künstlichen Harze. VI. Mitt. 622

SPRINGER-VERLAG IN WIEN

Soeben erschien:

Physikalische Chemie der Kontakt-Katalyse

Bearbeitet von

J. Block, P. Brovetto, F. H. Constable, A. G. Nasini
G. Natta, H. Noller, R. Rigamonti, G. Saini, G.-M. Schwab

Mit 119 Abbildungen im Text. VII, 779 Seiten. Gr.-8°. 1957

S 1104.—, DM 184.—, sfr. 188.40, $ 43.80
Ganzleinen S 1128.—, DM 188.—, sfr. 192.50, $ 44.75

(Handbuch der Katalyse, Band V: Heterogene Katalyse II)

Das „Handbuch der Katalyse", von dem die Bände I bis IV und VI und VII unter schwierigsten Umständen in den Jahren 1940—1943 zum Abschluß gebracht werden konnten, hat sich seither als das wissenschaftliche Standardwerk dieses Gebietes im In- und Auslande bewährt. Es ist jedoch von den Benutzern stets störend empfunden worden, daß gerade der Band, der nach der ganzen Anlage das Herzstück gebildet hätte, durch die Ereignisse am Erscheinen verhindert wurde. Zwischen dem vierten Bande, der die physikalischen Voraussetzungen der heterogenen Katalyse behandelt, und dem sechsten, der ihre Sondergebiete darstellt, klaffte eine Lücke. Diese ist jetzt durch den Band V geschlossen worden, und es ist in Anbetracht der inzwischen erfolgten Entwicklung der Kenntnisse über Adsorption, Kinetik und Mischkatalyse vielleicht sogar gut, daß es erst jetzt geschehen ist, so daß das Handbuch einen ganz modernen Teil enthält. Einer der ältesten Begründer der Theorie der aktiven Zentren äußert sich hier zu deren neuerer Entwicklung, die italienische Schule behandelt in grundsätzlicher Weise Theorie und Quantenstatistik der Adsorption, und der Herausgeber mit seinen Mitarbeitern hat die Kinetik der heterogenen Katalyse nach dem neuesten Stand zusammenfassend dargestellt und die entscheidenden Fortschritte der letzten Jahre aufgenommen. Das wichtige Gebiet der Mischkatalyse findet seine erste systematische handbuchmäßige Darstellung von kompetenter Seite. Der Band wird nicht nur für die Besitzer des Stammwerkes, sondern darüber hinaus für jeden technisch oder wissenschaftlich an der Katalyse Interessierten von Bedeutung sein.

Über die lieferbaren Bände I—IV und VI und VII erteilt der Verlag bereitwilligst Auskunft.

Zu beziehen durch Ihre Buchhandlung

Printed in Austria